

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.oncovestnik.ru / www.oncort.ru

1(33)'2018

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-37960 от 6 ноября 2009 г.

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
29.12.15 включен в новую редакцию
Перечня российских рецензируемых научных
журналов, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук (Письмо Минобрнауки
России №13-6518 от 01.12.2015).
Порядковый номер журнала в Перечне — 1651.

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства
здравоохранения Республики Татарстан»
Некоммерческая организация
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского округа»

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический
онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ

Медицинский издательский дом «Практика»
Директор: Яшанин Д.А.
dir@mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: mfv@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации. Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

ISSN 2078-14-66

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

РЕДАКЦИЯ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, д.м.н., профессор,
член-корр. РАН

Бурмистров Михаил Владимирович — зам. гл. редактора, д.м.н., профессор

Федоров Игорь Владимирович — зам. гл. редактора, д.м.н., профессор

Чернышев Владимир Алексеевич — ответственный секретарь, к.м.н.

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией

Басиашвили Георгий Тариелович — администратор сайта

Нагуманов Эдуард Вильданович — исполнительный директор Ассоциации
онкологических учреждений Приволжского округа

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

| | |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Алиев Д.А. (Республика Азербайджан) | Морошек А.А. (Казань) |
| Афанасьева З.А. (Казань) | Петров С.В. (Казань) |
| Ахметзянов Ф.Ш. (Казань) | Потанин В.П. (Казань) |
| Беляев А.М. (С.-Петербург) | Пушков А.В. (Казань) |
| Бурмистров М.В. (Казань) | Рагинов И.С. (Казань) |
| Вертянкин С.В. (Саратов) | Сигал Е.И. (Казань) |
| Воропаева Л.А. (Чебоксары) | Солодкий В.А. (Москва) |
| Ганцев Ш.Х. (Уфа) | Суконко О.Г. (Республика Беларусь) |
| Гатуллин И.Г. (Казань) | Терентьев И.Г. (Н. Новгород) |
| Георгий Чернев (Болгария) | Трушин М.В. (Казань) |
| Давыдов М.И. (Москва) | Федоров И.В. (Казань) |
| Джузеппе Морджиа (Италия) | Франческо Маротта (Италия) |
| Иванов А.И. (Казань) | Хайруллин И.И. (Казань) |
| Имянитов Е.Н. (С.-Петербург) | Хамидуллин Р.Г. (Казань) |
| Исмагилов А.Х. (Казань) | Хасанов Р.Ш. (Казань) |
| Канаев С.В. (С.-Петербург) | Чанг-Фон Фанг (Тайвань) |
| Каприн А.Д. (Москва) | Чернышев В.А. (Казань) |
| Карпенко Л.Г. (Казань) | Чернявский А.А. (Н. Новгород) |
| Кит О.И. (Ростов-на-Дону) | Чичеватов Д.А. (Пенза) |
| Козлов С.В. (Самара) | Чойнзонов Е.Ц. (Томск) |
| Лазарев А.Ф. (Барнаул) | Шарафутдинов М.Г. (Ульяновск) |
| Ларюков А.В. (Казань) | Шехтман А.Г. (Оренбург) |
| Манихас Г.М. (С.-Петербург) | |

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

| | |
|---|----------------------------|
| Хайруллин И.И. (Казань) — председатель | Орлов А.Е. (Самара) |
| Вараксин В.В. (Ижевск) | Орлов О.А. (Пермь) |
| Воропаева Л.А. (Чебоксары) | Панченко С.В. (Ульяновск) |
| Железин О.В. (Нижегород) | Семенченя В.А. (Саратов) |
| Климушкин А.В. (Оренбург) | Серебряков В.С. (Пенза) |
| Мельцаев Г.Г. (Саранск) | Султанов Р.З. (Уфа) |
| Набатов И.Ф. (Киров) | Яковлева Е.Н. (Йошкар-Ола) |



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 23.03.2018
Дата выхода: 30.03.2018
Тираж: 3 000 экз.

ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

1(33)'2018

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications, registration certificate PI № FS77-37960, November 6, 2009

Decision of the Presidium of HAC journal «Oncology Bulletin of the Volga Region» 29.12.15 included in the new edition of the List of Russian reviewed scientific journals, which should be published basic scientific results of dissertations for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences (Letter of the Ministry of Education of Russia №13-6518 from 01.12.2015).
The serial number of journal in the List — 1651.

FOUNDERS

Tatarstan Cancer Center of the MH of RT
Non-profit organization Cancer Centers Association of the Volga District

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan,
Russian Federation, 420029
Tel. +7-843-525-7397
E-mail: oncovestnik@mail.ru

PUBLISHER

LLC Praktika
Director: Yashanin D.A.
dir@mfv.t.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 200 D, PO Box 142,
Kazan, Russian Federation, 420012
Tel. +7-843-267-60-96
e-mail: mfv@mfv.t.ru

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with permission of the publisher. Reference to the journal required to use materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising information. Journal is distributed among doctors on specialized exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and subscription.

ISSN 2078-14-66

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476
Circulation: 3000 copies

EDITORIAL STAFF

Khasanov R.Sh. — Chief Editor, D. Med. Sc., Professor, RAS corresponding member
Burmistrov M.V. — Deputy Chief Editor, D. Med. Sc., Professor
Fedorov I.V. — Deputy Chief Editor, D. Med. Sc., Professor
Chernyshev V.A. — Executive Secretary, Cand. Med. Sc.
Pushkov A.V. — Head of the Editorial staff
Basiashvili G.T. — Site Administrator
Nagumanov E.V. — executive director of the Cancer Centers Association of the Volga District

EDITORIAL BOARD

| | |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Aliiev D.A. (Republic of Azerbaijan) | Moroshek A.A. (Kazan) |
| Afanaseva Z.A. (Kazan) | Petrov S.V. (Kazan) |
| Akhmetzyanov F.Sh. (Kazan) | Potinin V.P. (Kazan) |
| Belyaev A.M. (St. Petersburg) | Pushkov A.V. (Kazan) |
| Burmistrov M.V. (Kazan) | Raginov I.S. (Kazan) |
| Vertyanin S.V. (Saratov) | Sigal E.I. (Kazan) |
| Voropaeva L.A. (Cheboksary) | Solodkiy V.A. (Moscow) |
| Gantsev Sh.Kh. (Ufa) | Sukonko O.G. (Republic of Belarus) |
| Gatullin I.G. (Kazan) | Terentev I.G. (Nizhny Novgorod) |
| Georgi Tchernev (Bulgaria) | Trushi M.V. (Kazan) |
| Davydov M.I. (Moscow) | Fedorov I.V. (Kazan) |
| Giuseppe Morgia (Italy) | Francesco Marotta (Italy) |
| Ivanov A.I. (Kazan) | Khayrullin I.I. (Kazan) |
| Imyanitov E.N. (St. Petersburg) | Khamidullin R.G. (Kazan) |
| Ismagilov A.Kh. (Kazan) | Khasanov R.Sh. (Kazan) |
| Kanaev S.V. (St. Petersburg) | Chang-Phone Fung (Taiwan) |
| Kaprin A.D. (Moscow) | Chernyshev V.A. (Kazan) |
| Karpenko L.G. (Kazan) | Chernyavskiy A.A. (N. Novgorod) |
| Kit O.I. (Rostov-on-Don) | Chichevatov D.A. (Penza) |
| Kozlov S.V. (Samara) | Choyzonov E.Ts. (Tomsk) |
| Lazarev A.F. (Barnaul) | Sharafutdinov M.G. (Ulyanovsk) |
| Laryukov A.V. (Kazan) | Shekhtman A.G. (Orenburg) |
| Manikhas G.M. (St. Petersburg) | |

COORDINATING COUNCIL (CHIEF DOCTORS OF ONCOLOGY DISPENSARIES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

| | |
|--|------------------------------|
| Khayrullin I.I. (Kazan) — Chairman of Editorial Council | Orlov A.E. (Samara) |
| Varaksin V.V. (Izhevsk) | Orlov O.A. (Perm) |
| Voropaeva L.A. (Cheboksary) | Panchenko S.V. (Ulyanovsk) |
| Zhelezin O.V. (Nizhny Novgorod) | Semenchenya V.A. (Saratov) |
| Klimushkin A.V. (Orenburg) | Serebryakov V.S. (Penza) |
| Meltsaev G.G. (Saransk) | Sultanov R.Z. (Ufa) |
| Nabatov I.F. (Kirov) | Yakovleva E.N. (Yoshkar-Ola) |



Содержание

Новые технологии в онкологии

З.М. Сигал, О.В. Сурнина

Определение пульсовой и неппульсовой оптической плотности при раке, аденоме и кисте щитовидной железы 4

Р.Р. Фурина, Я.А. Фурман, С.А. Казанкова, С.А. Казанков, Е.А. Голодюк, М.О. Гремякина, Н.Н. Митракова

Статистический анализ количественного представления летучих метаболитов мочи как возможных онкомаркеров 11

Клинические исследования и опыт в онкологии

Д.В. Гладышев, М.Е. Моисеев, Д.С. Шелегетов, С.А. Коваленко, С.С. Гнедаш, А.М. Карачун

Непосредственные и отдаленные результаты роботической хирургии рака прямой кишки 19

С.Ю. Илванов, Ю.Д. Илванов, Э.Ф. Абдрахманов, М.Ю. Ульянов, Г.А. Усманова, Р.Ш. Хасанов

Определение опухолевой пируваткиназы у пациентов с раком почки в клинической практике.....29

И.А. Камалов

Выживаемость онкологических больных с венозными тромбоемболическими осложнениями34

С.З. Сафина, Г.К. Мухамедьярова, И.И. Хайруллин
Опыт применения системы глубокой управляемой гипотермии волосистой части головы для профилактики алопеции в процессе химиотерапии ... 42

Г.А. Усманова, Э.Ф. Зайнутдинова, Г.З. Шайхразиева
Онкологический скрининг по простатоспецифическому антигену и скрытой крови в Республике Татарстан..... 45

Клинический случай

А.А. Валиев, И.Р. Аглуллин, З.М. Тойчурев, Р.Ш. Кутдусов, Б.И. Гатауллин, А.К. Игламов, А.Д. Хазиев

Первый опыт видеолaparоскопической ассистированной гастрэктомии в лечении рака желудка в Республике Татарстан54

Обзоры литературы

Д.П. Ковтун, Н.М. Аничков, О.Г. Полушин, Е.В. Пономарева, Г.Н. Хрыков

Особенности патолого-анатомической диагностики колоректального рака в онкохирургической клинике (обзор литературы) 59

М.З. Хасанов, М.Г. Тухбатуллин

Мультипараметрическая ультразвуковая диагностика рака предстательной железы: обзор литературы.....68

Content

New technologies in oncology

Z.M. Sigal, O.V. Surnina

Determination of pulse and non-pulse optic density in cancer, adenom, and tissue of thyroid gland 4

R.R. Furina, Ya.A. Furman, S.A. Kazankova, S.A. Kazankov, E.A. Golodyuk, M.O. Gremyagina, N.N. Mitrakova

Statistical analysis of quantitative presentation of volatile metabolitis of urine as possible oncomarkers 11

Clinical research and experience in oncology

D.V. Gladyshev, M.E. Moiseev, D.S. Shelegetov, S.A. Kovalenko, S.S. Gnedash, A.M. Karachun

Immediate and long-term results of robotic surgery for rectal cancer 19

S.Yu. Ilivanov, Yu.D. Ilivanov, E.F. Abdrakhmanov, M.Yu. Ulyanin, G.A. Usmanova, R.Sh. Khasanov

Determination of tumor pyruvate kinase in patients with kidney cancer in clinical practice29

I.A. Kamalov

Survival of cancer patients with venous thromboembolism.....34

S.Z. Safina, G.K. Mukhamediarova, I.I. Khayrullin
Chemotherapy-induced hair loss preventing system approbation results 42

G.A. Usmanova, E.F. Zaynutdinova, G.Z. Shaykhrazieva
Cancer screening for prostatespecific antigen and occult blood in the Republic of Tatarstan 45

Clinical case

A.A. Valiev, I.R. Agullin, Z.M. Toychuev, R.Sh. Kutdusov, B.I. Gataullin, A.K. Iglamov, A.D. Khaziev

The first experience of video laparoscopic assisted gastroectomy in the treatment of stomach cancer in the Republic of Tatarstan54

Literature review

D.P. Kovtun, N.M. Anichkov, O.G. Polushin, E.V. Ponomaryeva, G.N. Khrykov

The features of pathological diagnosis of colorectal cancer in oncosurgical clinic (review) 59

M.Z. Khasanov, M.G. Tuxhatullin

Multiparameter ultrasound diagnosis of prostate cancer: a review of the literature68

© З. М. Сигал, О. В. Сурнина, 2018

УДК 616.441-006.6/-006.2/-006.55-079.4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПУЛЬСОВОЙ И НЕПУЛЬСОВОЙ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ РАКЕ, АДЕНОМЕ И КИСТЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

З.М. Сигал, О.В. Сурнина

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ УР, г. Ижевск
БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр МЗ УР», г. Ижевск

DETERMINATION OF PULSE AND NON-PULSE OPTIC DENSITY IN CANCER, ADENOM, AND TISSUE OF THYROID GLAND

Z.M. Sigal, O.V. Surnina

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk
Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk

Сурнина Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ УР; заведующий отделением ультразвуковой диагностики БУЗ УР «Республиканский клиничко-диагностический центр МЗ УР»

426009, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б, тел. (3412) 68-38-36, e-mail: uzd-ur@mail.ru

Surnina O.V. – Cand. Med. Sc., associate professor of topographic anatomy and operative surgery department of Izhevsk State Medical Academy; head of ultrasound diagnostics department in Republican Clinical Diagnostic Center 87B Lenin Str., Izhevsk, Russian Federation, 426009, tel. (3412) 68-38-36, e-mail: uzd-ur@mail.ru

Реферат. Дифференциальная диагностика новообразований щитовидной железы является сложным разделом в лучевой диагностике.

Задачи: 1. Оценка преимуществ УЗИ-трансиллюминационного мониторинга новообразований щитовидной железы. 2. Повышение достоверности при ранней диагностике выявления рака щитовидной железы для своевременного выбора оперативного вмешательства.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 735 человек в возрасте от 30 до 50 лет с различными образованиями в ЩЖ и 200 человек в том же возрастном периоде без патологических изменений в ней. В клинических исследованиях был проведен ультразвуковой и оптический мониторинг ЩЖ. Для исследования пульсовых и неппульсовых параметров интактного и измененного участка органа применяли трансиллюминационную пульсооптометрию по З.М. Сигалу (1981).

Результаты. Достоверно установлены показатели амплитуды пульсовых осцилляций и оптической плотности злокачественных и доброкачественных образований при трансиллюминационной пульсооптометрии.

Выводы: 1. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ имеет большое практическое значение и является проблемой в современной онкологии. К недостаткам используемых в настоящее время для этих целей методов диагностики относятся непригодность к постоянному мониторингованию в связи с лучевой нагрузкой, наличие непреодолимых противопоказаний, ложноположительные и ложноотрицательные диагностические заключения, ятрогенные осложнения и как результат – неэффективная лечебная тактика с роковыми исходами. 2. Предложенный и разработанный нами УЗИ-трансиллюминационный мониторинг новообразований ЩЖ включает ультразвуковой навигационный способ пункционной биопсии и трансиллюминационную пульсовую и неппульсовую оптометрию по З.М. Сигалу. Эти методы, как оказалось, своевременно и достоверно отражают морфофункциональные нарушения при доброкачественных и злокачественных новообразованиях ЩЖ и позволяют проводить эффективный, атравматичный и постоянный мониторинг патологии на догоспитальном этапе. 3. В качестве критериев успешного мониторингования новообразований служат специфические значения параметров оптической плотности в дискредитированных участках ЩЖ. По этим специфическим показателям можно судить о злокачественности новообразований в ЩЖ, об однородной кисте без солидного компонента и об аденоме ЩЖ.

Ключевые слова: щитовидная железа, злокачественные образования, доброкачественные образования, пульсооптометрия, ультразвуковое исследование.

Abstract. Differential diagnosis of thyroid neoplasms is a complex section in radiation diagnosis.

Objectives: 1. Evaluation of the advantages of ultrasound transillumination monitoring of thyroid neoplasms. 2. Increase of reliability in the early diagnosis of thyroid cancer detection for timely selection of surgical intervention.

Material and methods. 735 people aged 30 to 50 years with different formations in the thyroid gland and 200 people in the same age period without pathological changes served as the material for the study. In clinical studies, ultrasound and optical monitoring of the thyroid was performed. To investigate the pulse and non-pulse parameters of the intact and altered part of the organ, transillumination pulsooptometry was used according to Z.M. Sigal (1981).

Results. The parameters of pulse oscillation amplitude and optical density of malignant and benign formations were reliably established for transillumination pulsooptometry.

Conclusions: 1. Differential diagnosis of benign and malignant thyroid lesions is of great practical importance and is a problem in modern oncology. The disadvantages of diagnostic methods currently used for these purposes include inadequate permanent monitoring in connection with radiation exposure, the presence of insurmountable contraindications, false positive and false negative diagnoses, iatrogenic complications, and as a result, ineffective therapeutic tactics with fatal outcomes. 2. Proposed and developed by us ultrasound transillumination monitoring of thyroid tumors includes ultrasonic navigation method of puncture biopsy and transillumination pulsed and non-pulse optometry according to Z.M. Sigal. These methods, as it turned out, timely and reliably reflect morphofunctional disorders in benign and malignant tumors of thyroid gland and allow performing effective, atraumatic and constant monitoring in conditions of pathology screening at the prehospital stage, during operations and in the postoperative period. 3. Specific values of optical density parameters and amplitude of pulse oscillations in discredited areas of the thyroid gland serve as criteria for successful monitoring of tumors.

On these specific indicators, one can judge the quality and malignancy of tumors in the thyroid gland, the homogeneous cyst without a solid component, and the thyroid adenoma.

Key words: thyroid gland, malignant formations, benign formations, pulsometry, ultrasonography.

Введение

Узловые заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются весьма распространенной эндокринной патологией и представляют большую клиническую проблему. Доброкачественные опухоли в структуре заболеваний ЩЖ по данным различных авторов составляют 12-30% [16]. Результаты гистологического исследования ЩЖ показали, что у большинства пациентов выявлялись микро- и макрофолликулярный коллоидный зоб в 75% случаев, в 14-25% – аденомы (при этом на фоне коллоидного зоба они встречались у 24% больных). Обращает на себя внимание высокая частота карцином в структуре очаговых поражений ЩЖ, которая колеблется от 2 до 30%, являясь наиболее частой формой всех злокачественных новообразований эндокринной системы [1]. Заболевание наблюдается у женщин примерно в 3-4 раза чаще, чем у мужчин [18]. Имеются многочисленные доказательства того, что узлы так называемых доброкачественных аденом, ставших в дальнейшем злокачественными, являлись злокачественными с самого начала своего развития. Более того, каждая доброкачественная опухоль (аденома ЩЖ) может подвергнуться озлокачествлению [20]. Именно поэтому важно своевременное выявление и доброкачественных образований щитовидной железы. Таким образом, с учетом сложившихся современных представлений о методах лечения различной патологии щитовидной железы дифференциальная диагностика заболеваний этого органа в настоящее время приобретает особую

важность [4]. В диагностический алгоритм выявления узловых образований щитовидной железы в настоящее время включены современные методы, такие как комплексное ультразвуковое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием [3, 24]. По данным Эндокринологического центра РАМН, аденокарциномы ЩЖ выявлялись: 55% – на фоне многоузлового зоба; 30% – на фоне неизменной ЩЖ (в виде солитарного узла); 12% – на фоне диффузного эутиреоидного зоба; 3% – на фоне аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости тщательного диагностического поиска при любом узловом образовании в ЩЖ. Образования ЩЖ менее 1 см, случайно выявленные при УЗИ, обычно не имеют клинического значения [5]. Чувствительность УЗИ в дифференциальной диагностике различных узловых образований щитовидной железы составляет 38,5%, ниже при аденоме щитовидной железы – 25,1% [8, 9]. Также применяется УЗИ-эластография, но данный метод является оператор-зависимым, требуется опыт и подготовка. В доступной литературе не встречается общих стандартов техники исполнения и интерпретации полученных результатов при эластографии щитовидной железы. Исследования проводились на малом количестве пациентов с использованием различного программного обеспечения, что привело к неоднозначным значениям чувствительности (начиная от 15,7 до 98%) и специфичности (от 58,2

до 100%) эластографии [6]. Помимо этого под контролем УЗИ среди больных узловым коллоидным зобом и кистами возможно более активное применение малоинвазивных методов лечения при условии точного попадания в патологически измененную ткань [10]. Утвержденным золотым стандартом исследования являются морфологические инвазивные методы исследования, в первую очередь тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под контролем УЗИ. ТАПБ – метод диагностики узловых новообразований, расположенных относительно близко от поверхности тела. На сегодня общепринято врачами-онкологами проводить оперативное вмешательство на основании инвазивных методов (ТАПБ) под контролем УЗИ [17]. ТАПБ показана при подтверждении данных, полученных при физикальном, ультразвуковом методах обследования; динамического наблюдения за больными с заболеваниями ЩЖ, получающими консервативное лечение; дифференциальной диагностики заболеваний ЩЖ; определения показаний к оперативному вмешательству [12]. ТАПБ является наиболее информативным методом, позволяющим выявлять как первичные опухоли, так и метастатическое поражение ЩЖ, но встречается невозможность дифференцирования фолликулярной аденомы и фолликулярной карциномы. При макро-, микрофолликулярном зобе чувствительность ТАПБ составляет 97,8%, специфичность — 94,5%, при фолликулярной аденоме — 89,5% и 95,2%. Показатели чувствительности цитологического исследования (92,3%) довольно высокие, а специфичность (75,8%) нельзя считать удовлетворительной [14]. Метод не позволяет в достаточной полноте установить характер изменений, происходящих на тканевом уровне [7]. Сцинтиграфия ЩЖ осуществляются с помощью радиоактивных препаратов: йода, технеция, селенометионина. Однако данное исследование не может предоставить наиболее четкое изображение, а длительность процедуры может варьироваться до 3 часов. Она также не определяет участки размером менее 1 см, что может стать причиной поздней диагностики заболеваний, а так же получения ложно-отрицательных результатов [19]. При лечении опухолей щитовидной железы позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) применяется для контроля пациентов после оперативного вмешательства, а также при поиске первичных опухолевых очагов. Учитывая высокую стоимость ПЭТ (на данный момент стоимость сканирования составляет от 600 до 800-1000 долларов), к этому методу обычно прибегают в случаях, когда все другие диагностические процедуры не дали результата. ПЭТ-сканирование противопоказано беременным,

также процедура проводится с осторожностью пациентам, которые страдают почечной недостаточностью или сахарным диабетом [25, 26]. Наиболее важным недостатком метода является то, что дозовая нагрузка в десятки раз превышает нагрузку при рентгенографии. Метод термотиреографии основан на диффузном или локальном повышении температурной реакции, что соответствует расположению патологического очага. Но ограниченное применение последних двух методов не дает возможность провести обследование во всех клиниках. Реотиреография позволяет судить о функциональной активности сосудов и интенсивности кровотока в ЩЖ. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости тщательного диагностического поиска при любом узлом образовании в щитовидной железе. В настоящее время в России нет единых стандартов оценки инструментальных методов исследования ЩЖ [2, 15]. Ряд вопросов связан с не всегда достоверной диагностикой хирургической патологии, ложно-положительными и ложно-отрицательными результатами исследований, а также с разработкой новых методов эффективного лечения, подтвержденными объективными методами контроля за ним. Исходя из этого, в данном исследовании мы постарались выявить более точный, быстрый и атравматичный способ диагностики и дифференцировки заболеваний щитовидной железы. Создание нового метода диагностики основано на пульсооптометрии с использованием ультразвуковых лучей для определения специфических и неспецифических диагностических признаков при воспалительных процессах и наличии объемных образований, что имеет важное значение в экспресс-диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили 735 человек в возрасте от 30 до 50 лет с различными образованиями в ЩЖ и 200 человек в том же возрастном периоде без патологических изменений в ней. Среди пациентов было 442 женщины и 293 мужчины. Из них: 130 человек – с раком ЩЖ, что составляет 17,7% от общего числа, 313 человек – с кистой (31,6%), а 232 человека – с аденомой ЩЖ (31,6%). В клинических исследованиях был проведен ультразвуковой и оптический мониторинг ЩЖ. Сканирование ЩЖ проводили линейным датчиком 5-7 МГц. Оценивалась морфология новообразований: изменение эхогенности, оценка структуры, размеров, васкуляризации с измерением

скоростных показателей. Для исследования пульсовых и неппульсовых параметров интактного и измененного участка органа применяли трансиллюминационную пульсооптометрию по З.М. Сигалу (1984) [11]. Метод трансиллюминационной пульсооптометрии основан на регистрации изменений пульсового и неппульсового уровня оптической плотности, пульсирующего кровотока. Во время исследования определяли оптическую плотность в нормальных и патологических участках органа, пульсовые характеристики. При этом ультразвуковое исследование являлось навигационным методом определения патологического участка [13]. Аппарат для комплексного исследования трансиллюминационной пульсооптометрии органов представляет из себя прибор, позволяющий снимать и усиливать сигнал с фотодатчика. Фотодатчик А1, представляет собой оптопару, состоящую из инфракрасных излучений VD1 - VD2 и фотоприемника VD3. В приемнике используется инфракрасный фотодиод ФДК-155 или ФД 263. Оптометрию проводили с помощью наложения оптопары на исследуемую область с задержкой дыхания пациента. В качестве записывающего устройства использовали электрокардиограф типа ЭК1К-01 с усилением электрических сигналов 10 и 20 мм/мВ. На пульсограммах дифференцировали пульсовые волны, снятые с различных участков органа. При анализе пульсограмм подсчитывали амплитуду пульсовых осцилляций (АПО). Проводились гистологические исследования образований. Параметры обрабатывались методом статистического анализа. При этом принимались следующие обозначения: \bar{x} , \bar{y} – средние величины параметра; S_x , S_y – среднеквадратичное отклонение; d_x , d_y – ошибка

среднеквадратичного отклонения; D – среднеквадратическая разность между параметрами; dD – стандартное отклонение разности; SD – стандартная ошибка разности средних величин статистики Стьюдента. Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На современном этапе УЗИ входит в стандартный набор методов оценки ЩЖ, позволяет быстро и с большой точностью определить ее размеры, рассчитать объем, выявить особенности экоструктуры, а его результаты во многом определяют лечебную тактику.

По полученным данным, при визуализации образований ЩЖ проводили трансиллюминационный мониторинг с определением оптической плотности (табл. 1) и АПО (табл. 2).

При исследовании гемодинамики новообразований ЩЖ, результаты которых представлены в таблице 2, в области патологического участка ЩЖ зафиксированы достоверные ($P < 0,05$) отличия кисты от патологии и между злокачественным образованием и аденомой. При аденоме АПО в области патологического участка щитовидной железы больше, чем АПО при кисте щитовидной железы, но меньше по сравнению со злокачественным образованием. Это имеет практическое значение в дифференциальной диагностике и разработке новых эффективных и своевременных методов лечения различных образований ЩЖ. В данном исследовании, нами предложены два неинвазивных способа дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей оптической плотности в кисте (1), злокачественном образовании (2) и аденоме (3) щитовидной железы

| Объекты | $\bar{x} \pm d_x$ | S_x | Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$ | t p |
|---------|-------------------|-------|--|--------------|
| | $\bar{y} \pm d_y$ | S_y | | |
| 1 | 47,5±4,9 | 2,1 | 32,61±2,8 | 3,8 < 0,05 |
| 2 | 16,64±2,8 | 8,75 | 8,64 | |
| 1 | 47,5±4,9 | 2,1 | -10,2±3,0 | 1,0 > 0,05 |
| 3 | 42,1±2,5 | 7,1 | 5,27 | |
| 2 | 16,64±2,8 | 8,75 | -5,0±6,5 | -2,52 < 0,05 |
| 3 | 42,1±2,5 | 7,1 | 9,7 | |

Примечания: $\bar{x} \pm d_x$, $\bar{y} \pm d_y$ – среднее значение; S_x , S_y – стандартная ошибка; $d\Delta$ – стандартное отклонение разности; $S\Delta$ – стандартная ошибка разности средних величин статистики Стьюдент; t – критерий достоверности (доверительный коэффициент Стьюдента); p – уровень значимости (вероятность ошибки); $t < 2 \rightarrow p > 0,05$ – различия статистически не значимы; $t > 2 \rightarrow p < 0,05$ – различия статистически значимы

Таблица 2. Сравнительная характеристика АПО (мм) в кисте (1), злокачественном образовании (2) и аденоме (3) щитовидной железы

| Объекты | $\bar{x} \pm d_x$ | S_x | Эффект сравнения $\Delta \pm d\Delta$; $S\Delta$ | t p |
|---------|-------------------|-------|--|--------------|
| | $\bar{y} \pm d_y$ | S_y | | |
| 1 | 10,0±0,6 | 1,22 | 1,3±2,3 | -2,1 < 0,05 |
| 2 | 44,72±1,8 | 5,45 | 5,15 | |
| 1 | 10,0±0,6 | 1,22 | -4,9±5,1 | -2,6 < 0,05 |
| 3 | 39,5±4,8 | 6,1 | 10,2 | |
| 2 | 44,72±1,8 | 5,45 | -8,1±2,6 | -1,32 > 0,05 |
| 3 | 39,5±4,8 | 6,1 | 5,0 | |

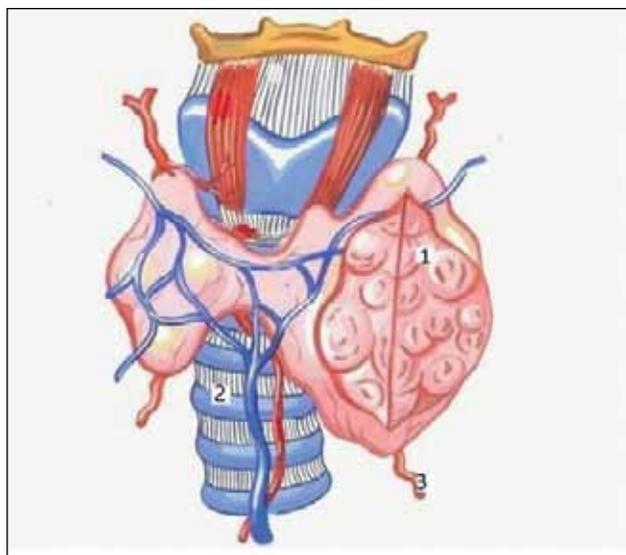


Рис. 1. Патотопографическая анатомия. Аденома щитовидной железы: 1 – аденома; 2 – трахея; 3 – нижняя щитовидная артерия

(заявки на патенты №2017118300/14(031612)). Задачей заявленных способов является повышение точности дифференциальной диагностики новообразований в паренхиме щитовидной железы за счет исследования пульсовой и неппульсовой оптической плотности. Достичь этого удастся благодаря УЗИ-трансиллюминационному мониторингу новообразований по З.М. Сигалу. При появлении патологического процесса в щитовидной железе, например аденомы больших размеров, наблюдается патотопографическая картина в виде изменения нормальной топографии шеи в сторону сдавления и смещения аденомой трахеи и нижней щитовидной артерии (рис. 1, 2).

Согласно способу дифференциальной диагностики новообразований в щитовидной железе, включающему определение амплитуды пульсовых осцилляций, дополнительно проводят определение оптической плотности и при значениях оптической плотности 40 и более и амплитуды пульсовых осцилляций 43 мм и менее судят о доброкачественных новообразованиях, при значениях оптической плотности 19 и менее и амплитуды пульсовых осцилляций 44 мм и более судят о злокачественных новообразованиях в щитовидной железе. При значении АПО 6,5 мм и менее и при значении оптической плотности от 10 мм и ниже судят об однородной кисте без солидного компонента, а при значениях АПО 34,7 мм и более и значении оптической плотности 42 мм и выше судят об аденоме щитовидной железы.

Пациентка Н., 49 лет. Амбулаторная карта №2335. При ультразвуковом исследовании правой доли щито-

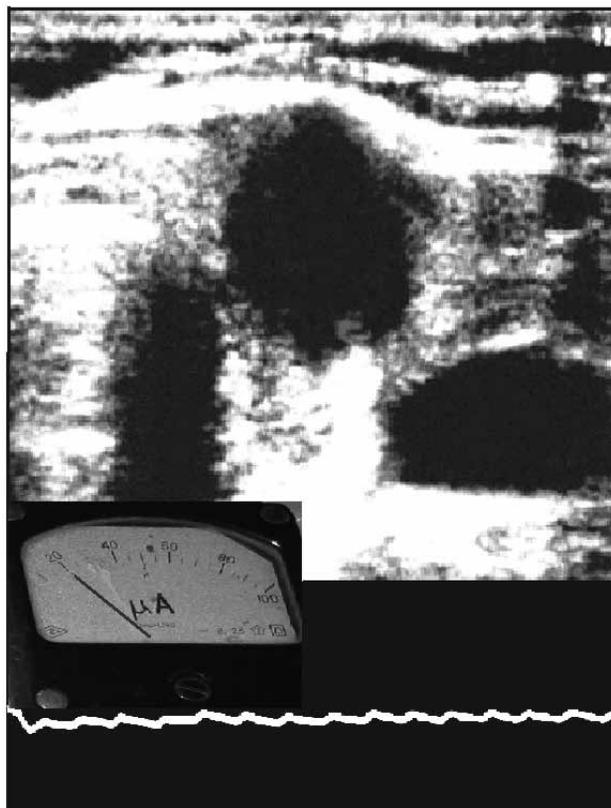


Рис. 2. УЗИ-трансиллюминационный мониторинг при аденоме щитовидной железы

видной железы 04.08.2014 г. диагностировано гипоехогенное новообразование неоднородной структуры, неправильной формы с нечеткими границами 1,040,8 см. Проведена трансиллюминационная пульсооптометрия (17.08.2014 г.): оптическая плотность в новообразовании – 15, амплитуда пульсовых осцилляций – 47 мм (рис. 3). Проведена ТАПБ щитовидной железы 21.08.2014 г.: узел LD (цитология №967 – LD папиллярный cancer). Операция 09.09.2014 г.: правосторонняя гемитиреоидэктомия. Во время операции проведена трансиллюминационная пульсооптометрия (09.09.2014 г.): амплитуда пульсовых осцилляций – 27 мм. Гистологическое исследование №31140 от 22.09.2014 г. (LD, паратрахеальная клетчатка справа). Заключение: 1) папиллярный рак щитовидной железы с минимальной инвазией опухоли в капсулу; 2) л/у без опухолевого роста. Послеоперационный период без осложнений.

Данный способ дифференциальной диагностики новообразований в щитовидной железе является неинвазивным, малотравматичным, эффективным за счет исследования кровотока и оптической плотности каждого новообразования. Обладает высокой разрешающей способностью. Бесспорным преимуществом явля-

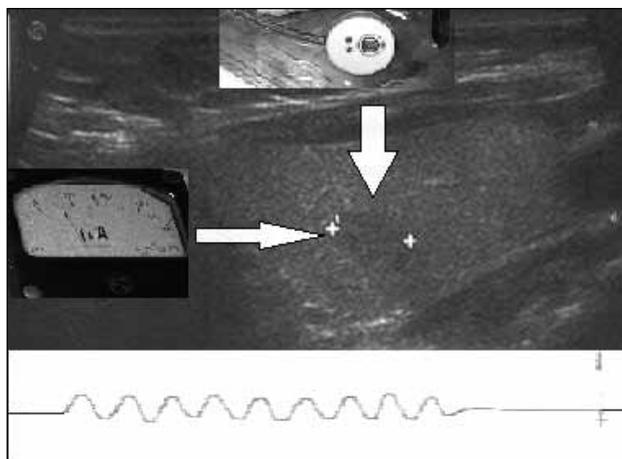


Рис. 3. УЗИ-трансиллюминационный мониторинг при раке щитовидной железы

ется высокая доступность исследования, относительно КТ и МР, сцинтиграфии, а также меньшее количество противопоказаний. Для окончательного решения вопроса об объеме оперативного вмешательства в исследовании проводили ТАПБ с помощью ультразвукового исследования. Но к сожалению, по данным ряда авторов при ТАПБ имеют место ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты [21-23]. Повысить точность забора материала из новообразования для проведения более достоверной диагностики позволяет предложенный нами способ пункционной биопсии поверхностных новообразований, включающий проведение пункции с помощью пункционной иглы под контролем ультразвукового исследования с определением месторасположения объемного образования (заявка на патент №2017118299/14(031611)). Заявленный авторами способ обладает высокой точностью проведения биопсии за счет возможности просмотра прохождения иглы на экране ультразвукового сканера, применения определенных параметров для ориентации прохождения иглы, отсутствия лучевой нагрузки, снижения возникновения осложнений, таких как кровотечения. Независимо от расхождения мнений о значении методики ультразвукового исследования ЩЖ как скрининговой, использование УЗИ в качестве скринингового метода привело к обнаружению большого числа непальпируемых узлов ЩЖ (20-76%) в популяции, тогда как при пальпации узлы выявляются у 3-7% населения. По нашему мнению, именно навигационные возможности ультразвуковых методов исследования в сочетании с применением новых, более достоверных методов диагностики, как трансиллюминационный мониторинг приводит к увеличению точности диагности-

ки при дифференциальной диагностики образований ЩЖ. Следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день методы диагностики патологических образований данной локализации, с одной стороны, не позволяют выявить изменения ЩЖ на начальных стадиях, с другой стороны, сохраняется относительно высокий процент гипердиагностики по результатам дооперационного цитологического метода исследования. Это влечет за собой выполнение оперативных вмешательств, в которых нет необходимости. Сочетание ультразвуковой визуализации и исследование показателей пульсовой и неппульсовой оптической плотности ЩЖ способствует дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований с определением патотопографии, что имеет важное значение в экспресс-диагностике, как индикатор патологических изменений мягких тканей в первую очередь для диагностики онкологических заболеваний. Это является технологией снижения потерь от социально значимых заболеваний и ранней атравматической диагностикой патологических процессов и образований в ЩЖ.

Выводы

1. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ имеет большое практическое значение и является проблемой в современной онкологии. К недостаткам используемых в настоящее время для этих целей методов диагностики относятся непригодность к постоянному мониторингованию в связи с лучевой нагрузкой, наличие непреодолимых противопоказаний, ложно-положительные и ложно-отрицательные диагностические заключения, ятрогенные осложнения и как результат – неэффективная лечебная тактика с роковыми исходами.

2. Предложенный и разработанный нами УЗИ-трансиллюминационный мониторинг новообразований ЩЖ включает ультразвуковой навигационный способ пункционной биопсии и трансиллюминационную пульсовую и неппульсовую оптометрию по З.М. Сигалу. Эти методы, как оказалось, своевременно и достоверно отражают морфофункциональные нарушения при доброкачественных и злокачественных новообразованиях ЩЖ и позволяют проводить эффективный, атравматичный и постоянный мониторинг патологии на догоспитальном этапе.

3. В качестве критериев успешного мониторингования новообразований служат специфические значения параметров оптической плотности в дискредитированных участках ЩЖ. По этим специфическим показателям

можно судить о злокачественности новообразований в ЩЖ, об однородной кисте без солидного компонента и об аденоме ЩЖ.

Литература

1. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С. Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба // Материалы Ш Всероссийского тиреологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». – Москва, 2004. – С. 43.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
3. Ингерлейб М.Б. Справочник анализов и исследований в медицине. – 2014. – С. 93-120.
4. Калинов А.В., Федерякин Д.В. Тонкоигольная аспирационная биопсия в дифференциальной диагностике поражений щитовидной железы // Тверской медицинский журнал. – 2015. – 2. – С. 17-23.
5. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение (много) узлового зоба у взрослых. – М., 2016. – С. 3.
6. Максимова Н.А. Ультразвуковая диагностика новообразований щитовидной железы с применением эластографии / Н.А. Максимова, О.И. Кит, М.Г. Ильченко, и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – С. 105-113.
7. Матяшук С.И., Найда Ю.Н., Шелковой Е.А. Показания к пункционной биопсии узлов щитовидной железы // Ліки України. – 2011. – 6. – С. 61-70.
8. Миронов С.Б. Новые технологии ультразвукового изображения в диагностике узловых образований щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – С. 70.
9. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – Т. 2. – М.: Видар, 1996. – С. 371-395.
10. Панова Т.Н., Назарочкин Ю.В. Диагностика и лечение узловых заболеваний щитовидной железы. – М.: Астрахань, 2007. – С. 151.
11. Сигал З.М. Метод изучения жизнеспособности и моторики полых органов без оперативного вмешательства // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – №5. – С. 82-84.
12. Слепцов И.В. Узлы щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения / И.В. Слепцов. – СПб: Изд-во Санкт-Петербург. ун-та, 2009. – 96 с.
13. Сигал З.М., Сурина О.В., Сигал О.А., Золотарев К.Е., Капачинский К.С. Полуавтоматическая цифровая обработка пульсомоторограмм в норме и при органической ишемии // Материалы XV Всероссийской конференции «Актуальные вопросы прикладной анатомии и хирургии» Санкт-Петербург, 2007. – С. 179.
14. Тимофеева Л.А., Семенов В.Д., Тухбатуллин М.Г. Опыт ультразвуковой диагностики заболеваний щитовидной железы // Казанский медицинский журнал. – 2010. – №5 (91). – С. 706-711.
15. Толстокоров А.С., Ершова Г.И., Коваленко Ю.В., Дергунова С.А. Пункционные методы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – №2 (6). – С. 464-467.
16. Харченко В.П., Котляров П.М., Зубарев А.Р. Диагностика рака щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. – М., 2002. – 72 с.
17. Чернышев В.А., Хамидуллин Р.Г., Рудык А.Н., и др. Эволюция диагностики и лечения больных раком щитовидной железы // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №2. – С. 37-44.
18. Шустов С., Халимов Ю., Труфанов Г. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. – 2010. – 296 с.
19. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonski, P. Read Larsen. Diseases of a thyroid gland. – 2010. – 392 p.
20. Baert A.L., Sartor K. Contrast Media in Ultrasonography Basic Principles and Clinical Applications. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005. – 428 p.
21. Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonski, P. Read Larsen. Diseases of a thyroid gland. – 2010. – 392 p.
22. Kim E.Y. Sonography of Axillary Masse / E.Y. Kim et al. // J. Ultrasound Med. – 2009. – Vol. 28. – P. 923-939.
23. Li Kennedy, Anse Bas. Diagnostics and treatment in endocrinology // Problematic approach. – 2010. – 304 p.
24. Milz P. Evaluation of breast lesions by power Doppler sonography / P. Milz, A. Lienemann, M. Kessler // Eur. Radiology. – 2001. – Vol. 11. – P. 547-554.
25. Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18 FDG PET/CT imaging in thyroid cancer // Biomed. Pharmacother. – 2006. – Vol. 60, №8. – P. 409-413.
26. Talbot J.N., Montravers F., Younsi N. et al. PET in thyroid cancers // Presse Med. – 2006. – Vol. 35, №9. – P. 1377-1385.

© Р.Р. Фурина, Я.А. Фурман, С.А. Казанкова, С.А. Казанков, Е.А. Голодюк, М.О. Гремякина, Н.Н. Митракова, 2018
УДК 54.061:543.06:577.121:612.015.3:616.15:616.633:616.24-008.8-074

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ЛЕТУЧИХ МЕТАБОЛИТОВ МОЧИ КАК ВОЗМОЖНЫХ ОНКОМАРКЕРОВ

*Р.Р. Фурина^{1,2}, Я.А. Фурман¹, С.А. Казанкова¹, С.А. Казанков¹, Е.А. Голодюк^{1,2},
М.О. Гремякина¹, Н.Н. Митракова^{1,2}*

¹ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

²ФГБОУ ВПО «Государственный Поволжский технический университет», г. Йошкар-Ола

STATISTICAL ANALYSIS OF QUANTITATIVE PRESENTATION OF VOLATILE METABOLITIS OF URINE AS POSSIBLE ONCOMMARKERS

*R.R. Furina^{1,2}, Ya.A. Furman¹, S.A. Kazankova¹, S.A. Kazankov¹, E.A. Golodyuk^{1,2},
M.O. Gremyakina¹, N.N. Mitrakova^{1,2}*

¹Republican Clinical Hospital, Yoshkar-Ola

²Volga State Technological University, Yoshkar-Ola

Митракова Нина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры радио-технических и медико-биологических систем ФГБОУ ВПО «Государственный Поволжский технический университет», заведующая эндоскопическим отделением ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница»

424030, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д. 33, тел.: (362) 42-64-54, +7-927-871-90-22, e-mail: endomitrakova@mail.ru

Mitrakova N.N. – D. Med. Sc., Professor of the Department of Radio-Technical and Biomedical Systems of Volga State Technical University, Head of the Endoscopic Department of the Republican Clinical Hospital

33 Osipenko Str., Yoshkar-Ola, Russian Federation, 424030, tel.: (362) 42-64-54, +7-927-871-90-22, e-mail: endomitrakova@mail.ru

Реферат. Решается задача выбора информативных признаков летучих метаболитов мочи пациентов как онкомаркеров для диагностики рака легких. На хромато-масс-спектрограммах, полученных на хроматографе «Хроматэк-Кристалл-5000», определены характеристики порядка 150 метаболитов, выделенных из мочи пациентов. Выполнен предварительный отбор 16-ти метаболитов для дальнейших исследований. Проведен двухэтапный математический анализ хроматографических данных. В качестве информативных признаков были приняты значения высоты h и площади s пиков каждого метаболита. На первом этапе анализа проверялась справедливость нулевой гипотезы для выборочных данных параметров h и s . Показано, что только для метаболита Disulfide dimethyl нулевая гипотеза уверенно отвергается. На втором этапе анализа параметров данного метаболита методом максимального правдоподобия получены оценки вероятностей правильной диагностики рака легких для контрольной группы и группы, больных раком легкого, соответственно равные 0,733 и 0,677.

Ключевые слова: онкомаркеры, метаболиты, диагностика рака легких.

Abstract. The problem of the choice of informative signs of the urine volatile metabolites of patients as oncomarkers for the diagnosis of lung cancer is being solved. The chromatography-mass spectrograms obtained on chromatograph «Chromatech-Crystal-5000» determined the characteristics of about 150 metabolites isolated from urine of patients. Preliminary selection of 16 metabolites for further studies was performed. A two-stage mathematical analysis of chromatographic data was carried out. As information signs, the heights and peak areas of each metabolite were taken. At the first stage of the analysis, the validity of the null hypothesis for the sample data of the parameters and was verified. It is shown that only for the metabolite Disulfide dimethyl the null hypothesis is surely rejected. The second stage of the analysis of the parameters of this metabolite using the maximum likelihood method was used to estimate the probabilities of correct diagnosis of lung cancer for the control group and the group with lung cancer, respectively, equal to 0.733 and 0.677.

Key words: tumor markers, metabolites, lung cancer diagnosis.

Введение

На сегодня во всем мире проводятся активные исследования по обнаружению онкомаркеров. Большие надежды в данном вопросе возлагаются на молекулярную биологию, активно развивающуюся в последнее время. Результатом расшифровки генома человека является возникновение ряда научных направлений принципиально нового характера, получивших собирательное название «постгеномные технологии». К ним относятся метаболомика, изучающая совокупность метаболитов (метаболический профиль) у пациента при данной патологии [1, 5]. Поэтому на метаболомику возлагаются большие надежды в поиске метаболитов – биомаркеров заболеваний, и в первую очередь онкологических.

Одним из направлений подобных исследований служит разработка простого, неинвазивного, обладающего низкой стоимостью метода диагностики онкопатологии при диспансеризации населения и, в перспективе, для самостоятельного обследования с использованием тест-систем [1, 2, 5, 6]. В последнем

десятилетии активно обсуждаются методы, основанные на анализе метаболизма человека при наличии онкологических заболеваний [3, 4, 12]. Среди них существенную роль играют методы, основанные на хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием [9, 10, 11]. Применение хромато-масс-спектрометрии в обнаружении рака получила широкое применение благодаря работам Филлипса и его коллег, разработавших «электронный нос» для автоматизированного анализа дыхания и обнаружения летучих органических соединений для различных видов онкопатологии [7, 8].

Цель данной работы состоит в разработке двух последовательно выполняемых процедур. Первая из них является тест-пробой для разделения сформированных выборок с количественными данными метаболита в контрольной и рабочей группах на два класса: группа с информативным метаболитом и группа с неинформативным метаболитом. Вторая процедура является классическим статистическим анализом, в результате которого для группы с информативным метаболитом принимается диагностическое решение.

Методика подготовки материалов для анализа состава летучих метаболитов мочи

Исследования проводились в лаборатории компании «Хроматэк» на базе газового хроматографа «Хроматэк-Кристалл 5000» отечественного производства. Для подготовки пробы использовался метод твердофазной микроэкстракции (ТФМЭ). Метод основан на сорбции компонентов газовой фазы образца на нить с полимерным покрытием и ее последующей термической десорбцией в предварительно нагретом инжекторе газового хроматографа (рис. 1).

Суть газовой хроматографии заключается в разделении смеси образца на компоненты, перемещающиеся по хроматографической колонке с потоком газа-носителя. По мере движения разделяемая смесь многократно распределяется между газом-носителем и нелетучей неподвижной жидкой фазой. Масс-спектрометрический детектор обнаруживает в потоке газа-носителя анализируемые вещества по какому-либо физико-химическому свойству. Отклик осуществляется за счет преобразования свойств в электрический сигнал. В масс-спектрометрическом детекторе ионизированные компоненты разделяются в соответствии с их m/z (отношение массы иона к заряду), и регистрируемый ионный ток для каждого значения m/z преобразуется в масс-спектр.

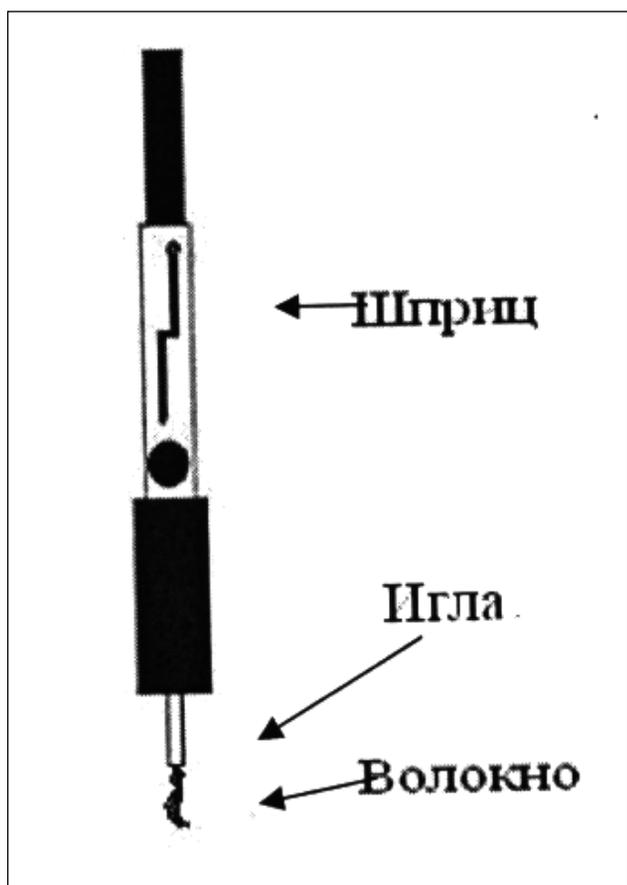


Рис. 1. Шприц ТФМЭ

| № | Название | Время | Высота | Площадь | Площадь, % | Вероятность |
|----|-------------------------|-------|-------------|-------------|------------|-------------|
| 1 | - | 0,03 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | - |
| 2 | Carbon dioxide | 4,27 | 416144,26 | 839140,12 | 0,06 | 69,37 |
| 3 | Carbonyl sulfide | 4,34 | 143760,99 | 204492,02 | 0,01 | 66,83 |
| 4 | Trimethylsilyl fluoride | 4,46 | 210396,62 | 411742,81 | 0,03 | 47,79 |
| 5 | Hexane | 4,87 | 6036842,95 | 14455008,20 | 1,00 | 81,89 |
| 6 | Cyclopropane, ethylic | 5,21 | 370076,22 | 893557,36 | 0,06 | 12,39 |
| 7 | Butane, 2,2,3,3-tetra | 5,38 | 676366,66 | 1734513,61 | 0,12 | 36,98 |
| 8 | Methanethiol | 5,53 | 23008739,52 | 65437173,56 | 4,52 | 98,65 |
| 9 | Heptane | 5,72 | 211752,74 | 403398,74 | 0,03 | 34,97 |
| 10 | Carbon disulfide | 6,23 | 158515,03 | 633794,47 | 0,04 | 90,6 |
| 11 | Dimethyl sulfide | 6,62 | 165102,42 | 600660,87 | 0,04 | 72,22 |
| 12 | Stannane, triethyl(ph | 7,02 | 72228,33 | 173885,68 | 0,01 | 10,87 |
| 13 | Heptane, 2,4-dimethy | 7,63 | 439544,48 | 1759057,03 | 0,12 | 16,1 |
| 14 | Furan | 7,82 | 2492206,55 | 9871198,10 | 0,68 | 84,02 |
| 15 | Acetone | 8,32 | 2241232,44 | 9959975,47 | 0,69 | 92,08 |
| 16 | Cyclotrisiloxane, hexa | 8,82 | 6775267,17 | 35340455,53 | 2,44 | 95,28 |
| 17 | 12,14,14-Trimethyl-3, | 9,54 | 201672,45 | 541930,67 | 0,04 | 8,75 |
| 18 | Furan, 2-methyl- | 10,37 | 809101,27 | 3594598,11 | 0,25 | 57,7 |
| 19 | 2,4-Dimethyl-1-hepte | 10,59 | 264563,72 | 1098311,44 | 0,08 | 27,94 |
| 20 | Chloromethanesulfor | 10,74 | 169879,43 | 703711,32 | 0,05 | 65,03 |
| 21 | Furan, 3-methyl- | 11,44 | 546639,78 | 2032185,60 | 0,14 | 50,53 |
| 22 | 2-Butanone | 11,58 | 341320,29 | 1505728,72 | 0,10 | 54,73 |
| 23 | Butanal, 2-methyl- | 12,19 | 478391,27 | 2291671,22 | 0,16 | 49,44 |
| 24 | Morphinan-4,5-diol-6 | 12,42 | 140325,04 | 343042,93 | 0,02 | 4,35 |
| 25 | Benzene | 13,02 | 185506,06 | 868860,71 | 0,06 | 65,98 |
| 26 | Methylene Chloride | 13,24 | 345304,92 | 1598414,36 | 0,11 | 93,06 |
| 27 | 2,4,6-Cycloheptatrien | 13,35 | 61119,85 | 566259,58 | 0,04 | 39,61 |

Рис. 2. Пример файла хромато-масс-спектра (матрица)

Формирование метаболических профилей больных онкопатологией

В процессе проведения исследования была сформирована группа из 94 пациентов с клинически подтвержденным раком легкого (РЛ) и контрольная группа (КГ) из 134 клинически здоровых людей.

Результатом каждого хромато-масс-спектрометрического анализа является набор летучих метаболитов мочи пациента, представляющий собой таблицу с перечнем детектированных системой ГХ-МС химических соединений, с соответствующей информацией о времени выхода из колонки и достоверностью интерпретации состава соединений. Пик характеризовался следующими количественными параметрами: высота h пика и его площадь s . Из по-

лученного профиля исключались вещества, выделяющиеся с поверхности колонки и других частей хроматографа. Пример файла с результатами, полученными методом ГХ-МС приведен на рисунке 2.

Отбор данных для проведения диагностических исследований

При проведении исследований биологического материала на газовом хроматографе «Хроматэк-Кристалл 5000» зарегистрированы 114 летучих метаболитов. Из них для пациентов контрольной группы КГ – 46, и для пациентов группы РЛ – 68 метаболитов. Как уже было отмечено выше, каждый метаболит в обеих группах был количественно охарактеризован следующими параметрами: время выхода $t_{\text{вых}}$, высота пика h ,

площадь пика s и достоверность сравнения P_{np} с соединениями из банка эталонов. В качестве информативных параметров были приняты параметры h и s – соответственно высота и площадь пика на хроматограмме по выбранному иону при условии достаточно высоких значений параметра P_{np} ($P_{np} \geq 0,8$). Параметры h и s рассматриваются в качестве количественных концентраторов информации о наличии и отсутствии у пациента рака легких. Из большого количества полученных с помощью газового хроматографа летучих метаболитов большая часть была исключена из дальнейшего анализа по следующим причинам:

- отсутствия значительного количества значений параметров h и s ; для пациентов обеих групп;
- малая частота встречаемости метаболита в группе (например, метаболит 3-methylfuran был получен только для семи пациентов КГ);
- низкое значение параметра P_{np} .

С учетом этих ограничений диагностические исследования далее проводились для следующих 16-ти метаболитов: methanethiol; hexanal; 2-ethyl-methylfuran; 2,5dimethylfuran; 2,3,5-triethylfuran; dimethyldisulfide; dimethyltrisulfide; acetone; 4-heptanone; 2-pentanone; 2-methoxythiophene; 2h-1-benzopyran; 2-butanone; 2,6,10,10-tetramethyl-1-oxaspiro4.5dec-6-ene; 2-ethyl-1-hexanol; 1-bromo-2-methyl-2propanol.

Методика тест-пробы полученных выборок

В соответствии со сформулированной целью данной статьи, для быстрого определения из полученных на хроматографе профилей 16-ти метаболитов была выполнена проверка для каждого из них нулевой гипотезы. Нулевая гипотеза в рамках данного исследования для конкретного метаболита заключалась в следующем утверждении: выборки значений параметров h и s для групп КГ и РЛ относятся к одной и той же генеральной совокупности. Очевидно, если нулевая гипотеза имеет место, то эти выборки в плане вынесения диагноза являются нонинформативными. Следует отметить, что отрицание нулевой гипотезы для конкретного метаболита еще не является достаточным условием для принятия решения о наличии или отсутствия рака легкого у пациента. Нулевая гипотеза используется для оценки генеральных параметров случайной величины по их выборочным данным. Если в результате проверки эта гипотеза принимается, то это значит, что изменчивость генеральных параметров случайных величин вызвана второстепенными случайными причинами. Поэтому обе анализируемые

выборки относятся к одной и той же генеральной совокупности и, следовательно, пациенты групп КГ и РЛ либо оба здоровы, либо страдают патологией. Критерием оценки служит стандартная величина нормированного отклонения t_{st} , с которой сравнивается фактическое значение t_{ϕ} этого критерия. Критерием достоверности различия между средними m_1 и m_2 выборок групп КГ и РЛ служит отношения разности средних $m_1 - m_2$ к своей статистической ошибке. Вычисление этого соотношения выполняется по формуле 1.

$$t_{\phi} = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)\sigma_1^2 + (n_2 - 1)\sigma_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}} \quad (1)$$

В этом выражении через n_1 и σ_1^2 обозначены объем выборки и ее дисперсия для группы КГ, а через n_2 и σ_2^2 аналогичные параметры выборки для группы РЛ. Предполагая нормальный закон распределения вероятностей в этих выборках можно задать в рамках нулевой гипотезы вероятность того, что выборочная средняя m не отклонится от средней M генеральной совокупности больше, чем на $2t$, где $t = (m - M) / \sigma$. Заранее установленный процент случаев, когда такое отклонение будет иметь место, называемый уровнем значимости гипотезы, позволяет принять или отвергнуть нулевую гипотезу. Обычно в исследовательской практике приняты три уровня значимости гипотезы, равные соответственно 5%, 1% и 0,1%. Им соответствуют следующие величины t : $t_1 = 1,96$; $t_2 = 2,58$ и $t_3 = 3,29$. Если из соображений значимости проводимого эксперимента выбран конкретный уровень значимости $t = t_{st}$, то при

$$t_{\phi} < t_{st} \quad (2)$$

нулевая гипотеза принимается. Здесь t_{ϕ} – величина, вычисляемая по формуле (1). Следует отметить, что в целом ряде случаев диагностическое решение принимается не по одному, а по нескольким информативным признакам. При этом для отклонения нулевой гипотезы надо учитывать вклад каждого из таких признаков и для каждого из них устанавливать отдельный уровень значимости.

В таблице 1 приведены результаты тест-пробы 16-ти отобранных для диагностических исследований метаболитов. Для каждого из них вычислялись два значения параметра t_{ϕ} – одно значение для $t_{\phi}(h)$

Таблица 1. Результаты тест-пробы 16-ти метаболитов

| n | Метаболит | $t_{\phi}(s)$ | $t_{\phi}(s)$ |
|----|----------------------------|---------------|---------------|
| 1 | Methanethyl | 0,212 | 0,930 |
| 2 | Hexanal | 0,419 | 0,354 |
| 3 | Furan,2-ethyl-5methyl | 1,24 | 1,256 |
| 4 | Furan,2,5dimethyl | 0,153 | 0,179 |
| 5 | Furan,2,3,5-triethyl | 0,209 | 0,983 |
| 6 | Disulfide dimethyl | 2,69 | 3,175 |
| 7 | Dimethyl-trisulfide | 1,584 | 1,556 |
| 8 | Acetone | 1,096 | 0,557 |
| 9 | 4-Heptanone | 0,532 | 0,588 |
| 10 | 2-Pentanone | 0,617 | 0,22 |
| 11 | 2-methoxythiophene | 0,313 | 0,77 |
| 12 | 2H-1-Benzopyran | 0,483 | 0,22 |
| 13 | 2-Butanone | 0,627 | 0,78 |
| 14 | 1-Oxaspiro4 | 1,313 | 1,2 |
| 15 | 1-Hexanol,2-ethyl | 0,97 | 0,94 |
| 16 | 1-Bromo-2-methyl-2propanol | 0,89 | 0,87 |

выборки высоты пиков, другое значение $t_{\phi}(s)$ – для выборки площади этих пиков. Как следует из данных этой таблицы перспективным метаболитом для диагностики рака легкого является Disulfide dimethyl со значениями $t_{\phi}(h)=2,69$ и $t_{\phi}(s)=3,175$. Среди других метаболитов, позволяющих получить полезную информацию для принятия диагностического решения, отметим следующие: Furan, 2-ethyl-5-methyl ($t_{\phi}(h)=1,211$; $t_{\phi}(s)=1,256$), Dimethyltrisulfide ($t_{\phi}(h)=1,584$; $t_{\phi}(s)=1,556$) и 1-Oxaspiro4 ($t_{\phi}(h)=1,313$; $t_{\phi}(s)=1,2$).

Необходимо отметить, что эти результаты имеют предварительное, ориентировочное значение, так как получены при условии нормального закона распределения вероятностей в исследуемых выборках. Более точное решение будет найдено ниже по результатам статистического анализа полученных выборок для метаболита Disulfide dimethyl.

Методика уточненного анализа выборочных значений метаболита Disulfide dimethyl на основе значений функции правдоподобия

Как видно из данных таблицы 1 для метаболита Disulfide dimethyl были получены значения параметров $t_{\phi}(h)$ и $t_{\phi}(s)$, с высокой вероятностью отвергающие нулевую гипотезу для выборок высоты и площади пиков данного метаболита на хроматограммах.

Поэтому он является достаточно перспективным для эффективной диагностики рака легких. Целью уточненного анализа будет получение оценок вероятности правильной диагностики P_{np} по выборочным значениям параметров h и s данного метаболита для групп КГ и РЛ. При проведении анализа примем следующие условия: 1) выборочные значения взаимно независимы и 2) случайные величины в выборке h и s групп КГ и РЛ подчинены нормальному закону распределения вероятностей. Хотя справедливость этих предположений достаточно сомнительна, но это не приведет к получению окончательных ошибочных результатов, так как вероятности P_{np} будут получены опытным путем использования объективных данных, полученных по метаболиту Disulfide-dimethyl методом ГХ-МС для обеих групп КГ и РЛ. Использование при расчетах P_{np} приведенных выше предположений дает возможность использовать хорошо известный математический аппарат для нормального закона распределения, а полезность полученных значений P_{np} далее будет подтверждена экспериментальным путем. В качестве критерия принятия решения об отнесении выборочного значения параметра h или s метаболита к здоровому или больному пациентам будет использован критерий максимального правдоподобия. Широкое применение данного критерия на

практике объясняется не только получением результатов сравнительно простыми расчетами, но и возможностью использования для этого минимального количества данных. Решение принимается на основании сравнения отношения правдоподобия Λ с пороговым значением Λ_0 , т.е.

$$\Lambda = \frac{L_1}{L_2} > \Lambda_0, \quad (3)$$

где L_1 и L_2 – отсчеты функций правдоподобия, полученные при подстановке в выражение для плотности нормального распределения вероятностей выборочных значений. В целом ряде случаев пороговое значение Λ_0 принимается равным единице, т.е.

$$\Lambda_0 = 1. \quad (4)$$

При использовании выражений (3) и (4) предварительно должны быть найдены параметры распределения законов вероятностей для выборочных значений. В нашем случае был принят нормальный закон распределения плотности вероятностей, задаваемый параметрами m и σ , найденных по экспериментально полученным выборкам. В таблице 2 приведены значения этих параметров.

Для нахождения отсчета функции правдоподобия L используется выражение для плотности распределения вероятностей нормально распределенной случайной величины

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{x^2}{2}\right\}, \quad (5)$$

где x – нормированное значение выборочной случайной величины, получаемое следующим образом:

$$x_h = \frac{h - m}{\sigma}; \quad x_s = \frac{s - m}{\sigma}.$$

Таблица 2. Параметры, выбранные для рабочей (РЛ) и контрольной (КГ) групп

| Группа | Параметры пика | |
|--------|-----------------|-----------------|
| | Высота h | Площадь s |
| КГ | $m = 8,9$ | $m = 39,44$ |
| | $\sigma = 5,44$ | $\sigma = 26,3$ |
| РЛ | $m = 16,31$ | $m = 83,3$ |
| | $\sigma = 9,36$ | $\sigma = 46,5$ |

Параметры m и σ в этих формулах для каждой из групп КГ или РЛ берутся из таблицы 2. Например, если нормируется отсчет 10,94 высоты пика метаболита Disulfide dimethyl, в предположении, что он относится к группе КГ, то

$$x_{h/КГ} = \frac{10,94 - 8,9}{5,44} = 0,375.$$

Воспользовавшись таблицей для функции (5) получаем отсчет функции правдоподобия $L(h/КГ) = 0,372$.

Если же предполагается, что этот отсчет относится к группе РЛ, то

$$x_{h/РЛ} = \frac{10,94 - 16,31}{9,36} = -0,574.$$

Отсчет функции правдоподобия для этого случая имеет вид $L(h/РЛ) = 0,338$. Отношение правдоподобия для рассмотренного примера равно

$$\Lambda_{КГ/РЛ} = \frac{L(h/КГ)}{L(h/РЛ)} = \frac{0,372}{0,338} = 1,101.$$

С учетом выражений (3) и (4) принимается решение о том, что данный отсчет высоты пика, относящийся к анализируемому метаболиту, принадлежит здоровому пациенту. Если взять отсчет площади s метаболита Disulfide dimethyl, равный 130, то аналогичный расчет приводит к следующим результатам:

$$x_{s/КГ} = \frac{130 - 39,4}{26,3} = 3,44; \quad x_{s/РЛ} = \frac{130 - 83,3}{46,5} = 1,003;$$

$$L(s/КГ) = 1,001; \quad L(s/РЛ) = 2,42;$$

$$\Lambda_{КГ/РЛ} = \frac{L(s/КГ)}{L(s/РЛ)} = \frac{0,001}{2,42} \approx 0,0005 < 1.$$

Поскольку отношение отсчетов функции правдоподобия $L(s/КГ)$ и $L(s/РЛ)$ меньше единицы, то принимается решение о том, что пациент с метаболитом Disulfide dimethyl, у которого площадь пика равна 130, болен. Аналогичным образом были проанализированы все данные по метаболиту Disulfide dimethyl, полученные для пациентов групп КГ и РЛ. Итоговые результаты приведены в таблицах 3-6.

Данные, приведенные в таблицах 3-6, дают возможность оценить условные вероятности правильных решений \hat{P}_{np} при использовании только одного информативного признака, высоту h или площадь s на выходе хроматографа для метаболита Disulfide dimethyl (табл. 7). В качестве оценки вероятности \hat{P}_{np} берется значение относительной частоты пра-

Таблица 3. Результаты автоматической диагностики пациентов контрольной группы по высоте h пика

| Номер пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|--------------------------|-------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|------|-------|------|------|------|
| h | 10,94 | 3,75 | 4,01 | 10,03 | 17,03 | 10,55 | 6,83 | 13,42 | 18,25 | 6,8 | 3,17 | 13,28 | 1,95 | 9,4 | 1,86 |
| $\Lambda_{\text{КГ/РЛ}}$ | 1,1 | 1,52 | 1,58 | 1,18 | 0,44 | 1,15 | 1,55 | 0,49 | 0,24 | 1,55 | 1,54 | 0,74 | 1,43 | 1,31 | 0,78 |
| Решение прав./ош. | прав | прав | прав | прав | ош | прав | прав | ош | ош | прав | прав | ош | прав | прав | ош |

Таблица 4. Результаты автоматической диагностики пациентов контрольной группы по площади s пика

| Номер пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| s | 47,1 | 12,6 | 17,1 | 43,8 | 48,5 | 44,1 | 31,55 | 65,93 | 104,4 | 30,38 | 14,23 | 64,19 | 9,3 | 50,4 | 8,04 |
| $\Lambda_{\text{КГ/РЛ}}$ | 1,29 | 1,92 | 1,9 | 1,4 | 1,25 | 1,4 | 1,76 | 0,64 | 0,05 | 1,79 | 1,89 | 0,7 | 1,82 | 1,18 | 1,86 |
| Решение прав./ош. | прав | ош | ош | прав | прав | ош | прав | прав | прав |

Таблица 5. Результаты автоматической диагностики пациентов рабочей группы по высоте h пика

| Номер пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|-------|-------|------|------|------|-------|
| h | 24 | 24,6 | 33 | 5,28 | 6,88 | 22 | 10,24 | 15 | 1,38 | 33,18 | 17,27 | 11,4 | 8,8 | 3,82 | 11,75 |
| $\Lambda_{\text{РЛ/КГ}}$ | 33,2 | 44,3 | 82,0 | 0,63 | 0,64 | 15,1 | 0,83 | 1,85 | 1,76 | 79,0 | 1,98 | 0,97 | 0,74 | 0,64 | 2,4 |
| Решение прав./ош. | прав | прав | прав | ош | ош | прав | ош | прав | прав | прав | прав | ош | ош | ош | прав |

Таблица 6. Результаты автоматической диагностики пациентов рабочей группы по площади s пика

| Номер пациента | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| s | 130 | 117 | 157 | 22,8 | 28,8 | 91,16 | 50,91 | 74,63 | 91,31 | 173,7 | 99,57 | 70,3 | 53,31 | 21,01 | 65,94 |
| $\Lambda_{\text{РЛ/КГ}}$ | 220 | 60,2 | 112 | 0,52 | 0,55 | 76 | 0,81 | 2,42 | 7,3 | 610 | 13,4 | 1,91 | 0,95 | 0,67 | 1,54 |
| Решение прав./ош. | прав | прав | прав | ош | ош | прав | ош | прав | прав | прав | прав | прав | ош | ош | прав |

Таблица 7. Оценки вероятностей правильных решений по величине параметров h и s метаболита Disulfide dimethyl

| Группа | По параметру h | По параметру s |
|--------|------------------|------------------|
| КГ | 0,667 | 0,8 |
| РЛ | 0,6 | 0,667 |

вильных и ошибочных решений, приведенных в последних строках таблиц 3-6.

Получим величины оценок вероятностей \hat{P}_{np} для групп КГ и РЛ при совместном влиянии параметров h и s на принятие диагностического решения. Для этого найдем значения функций правдоподобия при одновременном учете этих параметров и подсчитаем значения компонент относительной частоты правильных и ошибочных решений для каждой из групп. Результа-

ты расчетов дают следующие значения оценок вероятностей \hat{P}_{np} :

для группы КГ $\hat{P}_{np} = 0,773$; а для группы РЛ $\hat{P}_{np} = 0,666$.

Заключение

В процессе проведения исследования летучих метаболитов мочи клинически здоровых пациентов (контрольная группа КГ) и пациентов с клинически установленным диагнозом рака легких (рабочая группа РЛ) установлено статистическое различие параметров метаболита Disulfide-dimethyl для этих групп. Для данного метаболита не подтвердилась нулевая гипотеза в отношении выборочных значений высот и площадей пиков на хроматограмме соответствующих

параметров метаболита Disulfide-dimethyl. Дальнейший анализ выборочных данных на основе аппарата функций правдоподобия позволил оценить вероятности правильной постановки диагноза для группы КГ (пациент здоров), равную 0,666 и для РЛ группы (пациент болен), равную 0,733. Данные оценки постановки правильного диагноза охватывают достаточно высокий 70-ти процентный уровень. Они представляют практический интерес и стимулируют проведение дальнейших исследований в поисках других метаболитов, позволяющих увеличить этот уровень до 95%.

Литература

1. Фурина Р.Р., Рыжков В.Л., Митракова Н.Н., и др. Метод ранней диагностики рака желудка на основе метаболомических исследований // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – вып. 110, №10. – С. 14-17.
2. Фурина Р.Р., Митракова Н.Н., Рыжков В.Л., Сафиуллин И.К. Метаболомические исследования в медицине // Казанский медицинский журнал. – 2014. – ХСV (1). – С. 1-6.
3. Царев Н.И., Царев В.И., Катраков И.Б. Практическая газовая хроматография. – Барнаул: Изд-во Алт. Унта, 2000. – 156 с.
4. Kouremenos K.A., Pitt J., Marriott P.J. Metabolic profiling of infant urine using comprehensive two-dimensional gas chromatography: Application to the diagnosis of organic acidurias and biomarker discovery // Journal of Chromatography A. – 2010. – 1217. – P. 104-111.
5. Oliveira P.A., Colaco A., Chaves H.R. et al. Chemical carcinogenesis // An Acad. Bras. Cienc. – 2007. – 79. – P. 593-616.
6. Patti G.J., Yanes O., Siuzdak G. Innovation: Metabolomics: the apogee of the omics trilogy // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2012. – 13. – P. 263-269.
7. Phillips M., Cataneo R.N., Cummin A.R.C. et al. Detection of lung cancer with volatile markers in the breath // Chest. – 2003. – 123 (6). – P. 2115-2123.
8. Phillips M., Gleeson K., Hughes J.M., et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study // Lancet. – 1999. – 353. – P. 1930-1933.
9. Pauling L., Robinson A.B., Teranishi R., Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1971. – 68. – P. 2374-2376.
10. Silva C.L., Passos M., Camara J.S. Investigation of urinary volatile organic metabolites as potential cancer biomarkers by solid-phase microextraction in combination with gas chromatography-mass spectrometry // British Journal of Cancer. – 2011. – 105. – P. 1894-1904.
11. Zimmermann D., Hartmann M., Moyer M.P. et al. Determination of volatile products of human colon cell line metabolism by GC/MS analysis // Metabolomics. – 2007. – 31. – P. 13-17.
12. Woo H.M., Kim K.M., Choi M.H. et al. Mass spectrometry based metabolomic approaches in urinary biomarker study of women's cancers // Clin. Chim. Acta. – 2009. – 400. – P. 63-69.

© Д.В. Гладышев, М.Е. Моисеев, Д.С. Шелегетов, С.А. Коваленко, С.С. Гнедаш, А.М. Карачун, 2018
УДК 616.351-006.6-089

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОБОТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.В. Гладышев^{1,3}, М.Е. Моисеев¹, Д.С. Шелегетов³, С.А. Коваленко¹, С.С. Гнедаш¹,
А.М. Карачун²

¹СПб ГБУЗ «Городская больница №40», г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
г. Санкт-Петербург, пос. Песочный

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF ROBOTIC SURGERY FOR RECTAL CANCER

D.V. Gladyshev^{1,3}, M.E. Moiseev¹, D.S. Shelegetov³, S.A. Kovalenko¹, S.S. Gnedash¹, A.M. Karachun²

¹City hospital №40, Saint-Petersburg, Sestroretsk

²Petrov National Medical Research Cancer Center, Saint-Petersburg, Pesochnyy

³Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Гладышев Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, врач-хирург СПб ГБУЗ «Городская больница №40», полковник медицинской службы запаса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, тел. +7-911-144-91-21, e-mail: torax@spb.skylink.ru

Gladyshev D.V. – Cand. Med. Sc., Deputy chief doctor of surgery, surgeon of the City hospital №40, colonel medical service reserves of the Kirov Military Medical Academy

9 Borisov Str., Saint-Petersburg, Sestroretsk, 197706, tel. +7-911-144-91-21, e-mail: torax@spb.skylink.ru

Реферат. В последнее время отмечается широкое внедрение в повседневную клиническую практику роботического хирургического комплекса благодаря его преимуществам перед традиционной лапароскопической хирургией.

Цель нашего исследования – провести анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу рака прямой кишки с использованием роботического хирургического комплекса Da Vinci.

В исследование включены проспективно собранные данные лечения 238 пациентов, страдающих раком прямой кишки, в период с 2010 по 2016 гг.: 24 пациентам выполнена традиционное открытое вмешательство, 101 пациенту выполнены лапароскопически-ассистированные операции и 113 – роботическая резекция прямой кишки.

Сфинктеросохраняющие операции достоверно чаще выполнялись в группе миниинвазивной хирургии ($p < 0,0001$). Кроме того, органосохраняющие операции достоверно чаще выполнялись в роботической группе, чем в лапароскопической.

Максимальное сокращение сроков госпитализации достигнуто в группе роботической хирургии – медиана послеоперационного койко-дня составила 7 суток. Это было достоверно меньше по сравнению с группой открытой хирургии ($p < 0,0001$), так и с группой лапароскопической хирургии ($p < 0,0001$). Первое отхождение стула также достоверно быстрее происходило в группах минимально инвазивных операций.

Частота проведения резекций в объеме R0 не отличалась в группах лапароскопической и роботической хирургии ($p = 0,738$). Также не было различий по сравнению с группой открытой хирургии ($p = 0,999$).

Качество выполнения мезоректумэктомии оценивалось чаще как высокое и удовлетворительное в группе робот-ассистированных вмешательств по сравнению с лапароскопическими, но разница между исследуемыми группами по данному показателю была статистически не значима – ОШ=2,85 (95% ДИ: 0,72-11,27; $p = 0,2$).

Тенденция к более низкой частоте рецидивов в группе роботической хирургии не была достоверна по сравнению с группой лапароскопической ($p = 0,23$) хирургии.

Тенденция к меньшей частоте метастазирования в группе открытой хирургии не была достоверна ни по отношению к лапароскопической группе ($p = 0,458$), ни к роботической ($p = 1$).

Различия между группами минимально инвазивной хирургии также не были достоверны ($p = 0,165$). Различия между группами открытой и малоинвазивной хирургии по выживаемости не были достоверны: между группами открытой и лапароскопической хирургии $p = 0,944$, открытой и роботической $p = 0,209$.

Общая выживаемость в группе лапароскопической хирургии была достоверно выше, чем в роботической $p = 0,043$.

На основании нашего опыта, мы можем говорить только о тенденции к улучшению качества хирургических вмешательств и снижению числа осложнений. Уточнение статистических характеристик факторов, влияющих на результат, будет возможен при накоплении большего клинического опыта в условиях многоцентрового исследования.

Ключевые слова: рак прямой кишки, роботическая мезоректумэктомия, роботическая хирургия.

Abstract. Robotic systems are getting widely spread given the different advantages over traditional laparoscopy.

Aim of this study to analyze surgical, clinical and oncological outcomes using the Da Vinci surgical system.

The prospective collected data on treatment of 238 patients with rectal cancer from 2010 to 2016 were included in the study: 24 patients underwent traditional open surgery, 101 patients underwent laparoscopic surgery and 113 with robotic rectum resection.

Sphincter preserving operations were significantly often performed in the minimally invasive group than open surgery ($p < 0.0001$), and significantly often in robotic group than laparoscopic. The best length of stay was achieved in the robotic group – the median of the hospital stay was 7 days. It was significantly less in comparison with the open surgery group ($p < 0.0001$), and laparoscopic group ($p < 0.0001$). An earlier return of bowel motility was significantly faster in the groups of minimally invasive surgery. The R0 resection did not differ in the groups of laparoscopic and robotic surgery ($p = 0.738$). There were no differences compared to the open surgery group ($p = 0.999$). The quality of mesorectal excision was assessed more often as high and satisfactory in robotic group compared with laparoscopic ones, but the difference between the groups studied in this indicator was statistically insignificant – $OR = 2.85$ (95% CI: 0.72-11.27; $p = 0.2$). The trend toward a lower incidence of relapse in the robotic surgery group was not significant compared to the laparoscopic ($p = 0.23$) surgery group. The trend towards a lower incidence of metastasis in the open surgery group was not significant with respect to the laparoscopic group ($p = 0.458$) nor to the robotic group ($p = 1$). Differences between groups of minimally invasive surgery were also not significant ($p = 0.165$). Differences between the groups of open and minimally invasive surgery for survival were not reliable: between the open and laparoscopic surgery groups $p = 0.944$, open and robotic $p = 0.209$. Overall survival in the group of laparoscopic surgery was significantly higher than in the robotic $p = 0.043$.

Based on our experience, we can only talk about the tendency to improve the quality of surgical interventions and reduce the number of complications. Clarification of the statistical characteristics of the factors affecting the outcome will be possible with the accumulation of more clinical experience in a multicenter study.

Key words: rectal cancer, robotic mesorectal excision, robotic surgery.

Введение

Несмотря на возможности современной медицинской науки, рак прямой кишки (РПК) по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем онкологии. Прирост заболеваемости населения России раком прямой кишки, ректосигмоидного отдела и анального канала составил 17,9% за десять лет, среднегодовой прирост – 1,63% [1]. В 2014 году в США по данным National Program of Cancer Registries диагностировано 40 тысяч новых случаев заболевания раком прямой кишки [3]. Но, как и прежде, за двухвековую историю изучения РПК, основным методом лечения на сегодняшний день остается хирургический.

Традиционные оперативные вмешательства позволяют добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов. Тем не менее, прогрессивное развитие медицинских технологий привело к широкому внедрению в повседневную клиническую практику малоинвазивных лапароскопических и робот-ассистированных методик.

Результаты наиболее крупных рандомизированных исследований подтвердили преимущества лапароскопической колэктомии перед традиционной [4-6, 9-12, 15]. И если лапароскопическая хирургия

рака ободочной кишки прочно вошла в широкую клиническую практику, целесообразность ее использования при операциях на прямой кишке до сих пор широко обсуждается. Причиной тому большая кривая обучения и техническая сложность подобных вмешательств. Несмотря на преимущества перед традиционными открытыми вмешательствами, лапароскопия имеет и ряд недостатков: двухмерное изображение, ограниченная подвижность инструментов, необходимость длительного обучения, в начале которого наблюдается повышенная частота конверсий.

Уже завершен ряд крупных, в том числе рандомизированных исследований, посвященных сравнению непосредственных результатов открытых и лапароскопических мезоректумэктомий, однако их данные остаются противоречивыми. В исследовании S.S. Ng с соавт., несмотря на отсутствие различий в частоте 30-дневных осложнений, было получено достоверное снижение в частоте поздних осложнений, требующих повторных госпитализаций – с 25,7% до 10,8% ($p < 0,05$) [17]. В другом исследовании S.S. Ng с соавт. было продемонстрировано достоверное снижение частоты осложнений после тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) в варианте миниинвазивных операций [16]. В результатах исследования ACOSOG Z6051 [7] авторы уста-

новили, что негативные циркулярный и дистальный края резекции достоверно чаще были достигнуты в группе открытой хирургии (86,9%) по сравнению с лапароскопической (81,7%). При мета-анализе 15 рандомизированных клинических исследований, включающих 4112 пациентов, не было отмечено различий в общей и безрецидивной выживаемости ни в группе всех больных РПК, ни в подгруппе больных, которым была выполнена тотальная мезоректумэктомия. Тем не менее в группе лапароскопической хирургии достоверно чаще отмечалось нарушение целостности мезоректальной фасции, как в общей группе, так и в группе ТМЭ. К тому же, в группе ТМЭ достоверно чаще отмечалось поражение циркулярной границы резекции [21].

Хирургия РПК имеет ряд особенностей, создающих потенциальные предпосылки для преимущества роботической техники. Пространство в малом тазу узкое, некоторые зоны диссекции труднодоступны, что может быть нивелировано при использовании инструментов с высокой степенью свободы. К тому же, стабильная и качественная 3D визуализация является одним из важных условий идентификации и сохранения элементов вегетативной нервной системы.

Преодоление технических трудностей, возникающих при выполнении лапароскопических операций, возможно при использовании роботического хирургического комплекса (РХК) Да Винчи (Da Vinci surgical™ system). Робот-ассистированные операции имеют ряд преимуществ перед традиционной лапароскопической хирургией: компенсация физиологического тремора, стабильное положение камеры, контролируемое самим хирургом, эргономика и высокая степень свободы инструментов [2, 13]. Эргономичное положение хирурга значительно снижает темпы утомляемости и может потенциально снизить риск осложнений [14].

К настоящему времени проведено большое количество различных по дизайну исследований, анализирующих как непосредственные, так и отдаленные результаты применения РХК в хирургии РПК.

В мета-анализе 324 роботических и 268 лапароскопических операций на прямой кишке, проведенном Y. Sun с соавт., отмечено достоверное снижение частоты конверсий (ОР=0,08; 95% ДИ=0,02-0,31; p=0,0002), частоты поражения циркулярной границы резекции (ОР=0,5; 95% ДИ=0,25-1,01; p=0,05), а также общего числа осложнений (ОШ=0,65; 95% ДИ=0,43-0,99; p=0,04) в группе роботических операций по сравнению с лапароскопией. При этом время операции до-

стоверно не различалось между группами (ОШ=28,4; 95% ДИ=-3,48-60,27; p=0,08) [18]. В мета-анализе отдаленных результатов Wilder F.G. et al. с соавт., включающем данные 317 роботических и 368 лапароскопических операций, не нашли различий ни в 3-летней общей (93,3% и 90,5%, p=0,34), ни в 3-летней безрецидивной выживаемости (86,9% и 84,1% p=0,93), ни в частоте поражения циркулярной границы резекции [19]. Потенциально высокая степень свободы роботических инструментов обеспечивает более точную мобилизацию дистальных отделов мезоректума по сравнению с прямыми лапароскопическими инструментами. T.L. Ghezzi с соавт. при сравнительном анализе отдаленных результатов открытой и роботической ТМЭ отметили достоверное снижение частоты рецидивов в роботической группе (3,4% против 16,1%, p=0,024) [8].

Использование роботической техники имеет больше потенциальных преимуществ для хирургии РПК. Несмотря на это, результаты исследований остаются противоречивыми. В настоящее время РХК активно используется в хирургии РПК в зарубежных странах, но до сих пор не накоплено достаточно опыта, позволяющего судить о возможности включения этого метода в современные стандарты лечения. В нашей стране опыт роботической хирургии РПК ограничивается отдельными наблюдениями либо небольшими сериями клинических наблюдений. Крупных исследований, посвященных роботическим операциям при РПК, в нашей стране не опубликовано.

Цель нашего исследования – провести анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов, подвергшихся хирургическому лечению по поводу РПК с использованием роботического хирургического комплекса Da Vinci.

Материал и методы

Исследование основано на анализе проспективно собранных данных лечения 238 пациентов, которым выполнялись открытые, лапароскопические или роботические операции по поводу рака прямой кишки в период с 2010 по 2016 гг.

Пациенты были распределены на три группы. В основную группу включались больные, которым выполнено радикальное хирургическое лечение с выполнением робот-ассистированных операций, включая пациентов, которым предпринималась попытка выполнения полностью роботической либо ро-

бот-ассистированной операции, конвертированная в лапароскопическую или открытую операции. Также было использовано 2 группы сравнения: в первую группу вошли пациенты, которым выполнялись лапароскопически-ассистированные операции, во вторую группу были включены пациенты, которым были выполнены операции с использованием лапаротомного доступа. Сравнительному анализу подвергались как непосредственные, так и отдаленные результаты проведенного лечения. Медиана прослеженности для оценки отдаленных результатов лечения в исследуемых группах составила более 2 лет.

Основными анализируемыми параметрами были 30-дневная послеоперационная летальность, число послеоперационных осложнений по классификации

Clavien-Dindo (табл. 5) [20], безрецидивная выживаемость. В группах малоинвазивных методов лечения дополнительно проводился сравнительный анализ частоты и причин конверсий, объема интраоперационной кровопотери, продолжительности операции (табл. 4), потребности в наркотических анальгетиках для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде, времени восстановления перистальтики, отхождения первого стула и газов, частоты поражения циркулярной и дистальной границ резекции, общей выживаемости, частоты рецидивов и метастазов. Кроме того оценивалось качество мезоректумэктомии по P. Quirke [22].

Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Основные характеристики группы больных РПК

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически- ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот- ассистированные операции (n=113) n (%) | p |
|--------------------------|-----------------------------------|---|--|--------|
| Пол | | | | 0,34 |
| Мужчины | 11 (45,8%) | 53 (52,5%) | 48 (42,5%) | |
| Женщины | 13 (54,2%) | 48 (47,5%) | 65 (57,5%) | |
| Возраст | | | | |
| Медиана (мин-макс) | 68 (40-84) | 66 (25-85) | 66 (20-83) | >0,05 |
| Ожирение | | | | 0,27 |
| Да | 1 (4,2%) | 12 (11,9%) | 18 (15,9%) | |
| Нет | 23 (95,8%) | 89 (88,1%) | 95 (84,1%) | |
| Локализация | | | | 0,763 |
| в/а | 8 (33,3%) | 37 (36,6%) | 45 (39,8%) | |
| с/а | 7 (29,2%) | 31 (30,7%) | 26 (23%) | |
| н/а | 9 (37,5%) | 33 (32,7%) | 42 (37,2%) | |
| Критерий Т | | | | 0,806 |
| is | 0 | 2 (2%) | 5 (4,4%) | |
| 1 | 1 (4,2%) | 7 (6,9%) | 6 (5,3%) | |
| 2 | 5 (20,8%) | 28 (27,7%) | 26 (23%) | |
| 3 | 16 (66,7%) | 58 (57,4%) | 72 (63,7%) | |
| 4 | 2 (8,3%) | 6 (5,9%) | 4 (3,5%) | |
| Предоперационное лечение | | | | |
| ХТ/ПХТ | 0 | 12 (11,9%) | 8 (7,1%) | 0,106 |
| ЛТ/ХЛТ | 14 (62,5%) | 40 (39,6%) | 26 (23%) | <0,001 |
| Любое | 15 (62,5%) | 46 (45,5%) | 32 (28,3%) | 0,002 |

Примечания: в/а – верхнеампулярный отдел прямой кишки; с/а – среднеампулярный отдел прямой кишки; н/а – нижнеампулярный отдел прямой кишки; ХТ – химиотерапия; ПХТ – полихимиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ХЛТ – химиолучевая терапия

Исследуемые группы были сопоставимы по основным анализируемым параметрам.

Большинство пациентов получали пролонгированные курсы предоперационной химиолучевой терапии, при этом в группе открытой хирургии таких больных было достоверно больше как по сравнению с группой лапароскопической ($p=0,0066$), так и с группой роботической хирургии ($p<0,0001$).

В группе открытой хирургии достоверно чаще выполнялись брюшно-промежностная экстирпация и операция по типу Гартмана ($p<0,0001$). Были также отличия в частоте формирования превентивных стом. При выполнении передней резекции отмечалась тенденция к более редкому использованию стом в группе роботической хирургии, не достигшая, однако, статистически достоверных значений. При выполнении низкой передней резекции тенденция была обратной – наиболее часто стомы формировались в группе роботических операций. Различия также не были достоверны.

Ни у одного из больных РПК не было выполнено ручного, в том числе колоанального анастомоза. Доля брюшно-промежностных экстирпаций и обструктивных резекций прямой кишки была достоверно выше среди пациентов, которым выполнялись открытые вмешательства.

Комбинированные операции были выполнены 25 (6,7%) пациентам (табл. 3).

Группы были сопоставимы по частоте выполнения комбинированных и симультанных операций, а также по ряду других факторов, потенциально усложняющих ход операции – частоте предшествующих операций на брюшной полости и наличию на момент опе-

рации кишечной непроходимости. Следует отметить, что кишечная непроходимость была только у пациентов в группе выполнения минимально инвазивных операций. Таким образом, этот фактор не был ограничивающим для использования лапароскопического и роботического доступов.

В группе открытых операций, симультанно выполнена правосторонняя гемигепатэктомия ($n=1$). В группе лапароскопической хирургии комбинированно выполнялись экстирпация матки с придатками ($n=2$), резекция задней стенки влагалища ($n=1$), симультанно-атипичная резекция печени ($n=1$), торакоскопическая атипичная резекция нижней доли левого легкого ($n=1$), холецистэктомия ($n=1$). В группе роботической хирургии комбинированно выполнялись резекция левого мочеточника и мочевого пузыря ($n=1$, у данного пациента была выполнена конверсия и операция завершена через лапаротомный доступ), резекция тонкой кишки ($n=1$), резекция сигмовидной кишки ($n=1$).

Таким образом, комбинированные операции по поводу местнораспространенного рака с инвазией соседних органов преимущественно оперировались открыто, хотя в отдельных случаях аналогичные вмешательства удавалось завершить и с использованием минимально инвазивных технологий.

Конверсии отмечены только в группе роботической хирургии. Различия с группой лапароскопической хирургии не достигли достоверных значений.

Причинами конверсий были местное распространение опухолевого процесса ($n=4$) и спаечные изменения в брюшной полости ($n=1$).

Таблица 2. Виды выполненных операций

| Операция | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) | p |
|----------------------------------|--------------------------------|---|--|---------|
| Передняя резекция | 5 (20,8%) | 31 (30,7%) | 47 (41,6%) | <0,0001 |
| – превентивная илеостома | 2 (8,3%) | 10 (9,9%) | 11 (9,7%) | |
| – превентивная колостома | 0 | 3 (3%) | 6 (5,3%) | |
| – без стомы | 3 (12,5%) | 18 (17,8%) | 30 (26,5%) | |
| Низкая передняя резекция | 11 (45,8%) | 52 (51,5%) | 61 (54%) | |
| – превентивная илеостома | 4 (16,7%) | 32 (31,7%) | 44 (38,9%) | |
| – превентивная колостома | 3 (12,5%) | 6 (5,9%) | 7 (6,2%) | |
| – без стомы | 4 (16,7%) | 14 (13,9%) | 10 (8,8%) | |
| Брюшно-промежностная экстирпация | 6 (25%) | 17 (16,8%) | 5 (4,4%) | |
| Операция по типу Гартмана | 2 (8,3%) | 1 (1%) | 0 | |

Таблица 3. Характеристики операций

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) | p |
|--|--------------------------------|---|--|-------|
| Комбинированные и симультанные операции | 1 (4,2%) | 6 (5,9%) | 3 (2,7%) | 0,489 |
| Операции на брюшной полости в анамнезе | 9 (37,5%) | 19 (18,8%) | 27 (23,9%) | 0,143 |
| Конверсии | - | 0 | 5 (4,4%) | 0,062 |
| Кишечная непроходимость | 0 | 8 (7,9%) | 4 (3,5%) | 0,732 |
| - компенсированная | 0 | 4 (4%) | 1 (0,9%) | - |
| - субкомпенсированная | 0 | 4 (4%) | 3 (2,7%) | - |
| Стентирование просвета кишки до операции | 0 | 0 | 0 | - |

Таблица 4. Интраоперационные параметры

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) |
|---|--------------------------------|---|--|
| Кровопотеря Медиана (мин-макс) | 200 (50-500) | 100 (30-700) | 100 (20-3800) |
| Продолжительность операции Медиана (мин-макс) | 180 (100-275) | 235 (110-465) | 200 (105-420) |

Таблица 5. Степень послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) |
|------------------|--------------------------------|---|--|
| 0 | 19 (79,2%) | 89 (88,1%) | 96 (85%) |
| I | 0 | 1 (1%) | 1 (0,9%) |
| II | 0 | 0 | 1 (0,9%) |
| IIIA | 2 (8,3%) | 3 (3%) | 0 |
| IIIB | 1 (4,2%) | 7 (6,9%) | 11 (9,7%) |
| IVA | 1 (4,2%) | 0 | 0 |
| IVB | 0 | 0 | 1 (0,9%) |
| V | 1 (4,2%) | 1 (1%) | 3 (2,7%) |
| Всего осложнений | 5 (20,8%) | 12 (11,9%) | 17 (15%) |

Использование минимально инвазивных технологий позволяло достоверно снизить интраоперационную кровопотерю. При этом различий между группами лапароскопических и роботических операций не отмечено.

Медиана продолжительности операции была закономерно ниже при выполнении открытых операций – на 55 минут по сравнению с лапароскопическими и на 20 минут по сравнению с роботическими. При этом продолжительность роботических операций при использовании разработанного нами метода докинга была достоверно ниже лапароскопических (p=0,021).

Проанализированы послеоперационные осложнения в зависимости от использованного хирургического доступа. Общая частота осложнений была невысокой и составляла от 11,9 до 20,8% (табл. 5).

Число осложнений 3 степени и выше было максимальным в группе открытой хирургии (20,8%). В группе лапароскопической хирургии этот показатель составил 10,9%, роботической – 13,3%. Различия не были достоверны (p=0,677). Тем не менее, послеоперационная летальность была выше в группе роботической хирургии по сравнению с лапароскопиче-

Таблица 6. Основные характеристики послеоперационного периода

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) |
|---|--------------------------------|---|--|
| Сроки госпитализации Медиана (мин-макс) | 11 (6-20) | 8 (4-90) | 7 (1-28) |
| Потребность в наркотических анальгетиках | 21 (87,5%) | 45 (44,6%) | 6 (5,3%) |
| - трамадол | 4 (16,7%) | 5 (5%) | 2 (1,8%) |
| - промедол | 3 (12,5%) | 13 (12,9%) | 4 (3,5%) |
| - трамадол и промедол | 14 (58,3%) | 27 (26,7%) | 0 |
| Восстановление перистальтики, сутки Медиана (мин-макс) | 1 (1-3) | 1 (1-4) | 1 (1-3) |
| Первое отхождение газов, сутки Медиана (мин-макс) | 2 (1-8) | 2 (1-5) | 1 (1-3) |
| Первое отхождение стула, сутки Медиана (мин-макс) | 4 (1-10) | 2 (1-6) | 2 (1-6) |

Таблица 7. Морфологические характеристики удаленных препаратов у больных РПК

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) |
|---|--------------------------------|---|--|
| Количество удаленных лимфатических узлов | 7 (0-16) | 12 (1-43) | 12 (2-22) |
| Количество пораженных лимфатических узлов | 0 (0-11) | 0 (0-26) | 0 (0-10) |
| R0 | 23 (95,8%) | 96 (95%) | 109 (96,5%) |
| R1 | 1 (4,2%) | 5 (5%) | 4 (3,5%) |

ской (2,7% и 1% соответственно). Эти различия также не были достоверны ($p=0,62$).

Несостоятельность швов межкишечного анастомоза развивалась редко. Данное осложнение отсутствовало в группе открытой хирургии, в группе лапароскопической хирургии развилось у 7 (6,9%) пациентов, в группе роботической хирургии – у 6 (5,3%) больных. Различия были статистически недостоверны ($p=0,404$).

Использование минимально инвазивных технологий позволило добиться более быстрой реабилитации пациентов после операции (табл. 6).

Максимальное сокращение сроков госпитализации достигнуто в группе роботической хирургии – медиана послеоперационного койко-дня составила 7 суток. Это было достоверно меньше по сравнению с группой открытой хирургии ($p<0,0001$), так и с группой лапароскопической хирургии ($p<0,0001$). Первое отхождение стула также достоверно быстрее проис-

ходило в группах минимально инвазивных операций, однако различий у пациентов, которым были выполнены лапароскопические и роботические операции, не отмечено.

Проанализированы все ключевые морфологические характеристики удаленных препаратов, включая число удаленных лимфатических узлов, поражение циркулярных границ резекции и качество мезоректумэктомии.

Частота проведения резекций в объеме R0 не отличалась в группах лапароскопической и роботической хирургии ($p=0,738$). Также не было различий по сравнению с группой открытой хирургии ($p=0,999$). Во время лапароскопических операций удалялось достоверно больше лимфатических узлов по сравнению с открытыми операциями ($p=0,001$) (табл. 7).

Различия по числу удаленных лимфатических узлов между группами роботической и лапароскопической хирургии не были значимы.

Таблица 8. Качество мезоректумэктомии в исследуемых группах

| Характеристика | Открытые операции (n=24) n (%) | Лапароскопически-ассистированные операции (n=101) n (%) | Робот-ассистированные операции (n=113) n (%) |
|----------------------|--------------------------------|---|--|
| Неудовлетворительное | 2 (18,2%) | 8 (12,1%) | 3 (4,6%) |
| Удовлетворительное | 6 (54,5%) | 24 (36,4%) | 24 (36,9%) |
| Высокое | 3 (27,3%) | 34 (51,5%) | 38 (58,5%) |

Поражение апикальных лимфатических узлов наблюдалось редко – только у 1 (1%) пациента в группе лапароскопической хирургии и 1 (0,9%) пациента в группе роботической хирургии.

Качество мезоректумэктомии было оценено у 142 больных РПК. Результаты оценки качества выполнения мезоректумэктомии представлены в таблице 8.

При морфологическом исследовании полученных в ходе операции препаратов было выявлено, что качество выполнения мезоректумэктомии оценивалось чаще как высокое и удовлетворительное в группе робот-ассистированных вмешательств по сравнению с лапароскопическими, но разница между исследуемыми группами по данному показателю была статистически не значима – ОШ=2,85 (95% ДИ: 0,72-11,27; p=0,2).

Отдаленные результаты лечения проанализированы у всех пациентов, у которых отсутствовали отдаленные метастазы на момент операции. Среди больных РПК таких было 20 в группе открытой хирургии, 93 в группе лапароскопической хирургии и 109 в группе роботической хирургии. Медиана наблюдения составила 21,9 месяца (от 7,4 до 79,6 месяцев).

Рецидивы развились у 12 из 222 (5,4%) больных нематастатическим РПК: их не было в группе открытой хирургии, 8 (8,6%) в группе лапароскопической хирургии и 4 (3,7%) в группе роботической хирургии. Различия не были статистически достоверны (p=0,162). Тенденция к более низкой частоте рецидивов в группе роботической хирургии не была достоверна по сравнению с группой лапароскопической (p=0,23) хирургии. Для групп минимально инвазивных и открытых операций ОШ развития рецидивов составило 2,47 (95% ДИ: 0,719-8,458; p=0,23).

Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе открытой хирургии составила 100%, в группе лапароскопической хирургии – 82,5%, в группе роботической хирургии в период освоения методики – 78,8%, в условиях работы опытной бригады – 96,3%.

Рецидивы развились у 12 из 222 (5,4%) больных нематастатическим РПК: их не было в группе открытой хирургии, 8 (8,6%) в группе лапароскопической

хирургии и 4 (3,7%) в группе роботической хирургии. Различия были статистически не значимы (p=0,162).

Тенденция к более низкой частоте рецидивов в группе роботической хирургии была недостоверна по сравнению с группой лапароскопической (p=0,23) хирургии. Тенденция к меньшей частоте метастазирования в группе открытой хирургии была не значима ни по отношению к лапароскопической группе (p=0,458), ни к роботической (p=1). Различия между группами минимально инвазивной хирургии также были недостоверны (p=0,165).

Обсуждение

Основной сравнительный анализ в нашей работе проводился между группами лапароскопической и роботической хирургии. Это обусловлено как небольшим количеством пациентов, которым операции выполнялись открытым доступом, так и приоритетом изучения эндовидеохирургических технологий в рамках проведенного исследования.

К преимуществам работы можно отнести сопоставимость исследуемых групп по всем основным параметрам: возрасту, полу, наличию ожирения, локализации опухоли и стадии заболевания, наличию в анамнезе операций на брюшной полости. В то же время в группе робот-ассистированной хирургии достоверно реже проводилось предоперационное лечение, в том числе лучевая и химиолучевая терапия. Это может создавать более благоприятные условия во время операции, но также – являться предпосылкой для более низких онкологических результатов лечения.

Несмотря на то, что распределение исследуемых групп по степени распространенности опухолевого процесса было одинаковым, конверсии отмечались только в группе роботической хирургии. При этом у 3 из 4 пациентов, которым потребовался переход к абдоминальному доступу, причиной было именно наличие местнораспространенного РПК. Очевидно, у таких пациентов требуется более широкая мобилизация окружающих тканей. Роботический комплекс имеет пре-

имущество большей степени свободы инструментов, однако, в связи с особенностями докинга, их применение ограничено относительно узким анатомическим пространством. Проведение нестандартных хирургических вмешательств может становиться технически сложным. Ряд интраоперационных ситуаций, при которых во время использования лапароскопического доступа технические сложности можно решить путем установки дополнительных портов, при применении роботического комплекса требуют или значительного изменения докинга (что связано с временными затратами, часто недопустимыми на определенных этапах операции), либо конверсии, что и производилось в рамках этой работы. Таким образом, использование роботического комплекса связано с потенциально большими техническими сложностями при проведении хирургических вмешательств по поводу местнораспространенного РПК по сравнению с лапароскопической техникой.

Несмотря на это, общая продолжительность роботических операций была достоверно меньше, чем лапароскопических ($p=0,021$). Разница в продолжительности была значительной – 35 минут. Эти наблюдения можно объяснить тем, что проведение стандартных хирургических вмешательств технически удобнее при использовании роботического комплекса за счет большей степени свободы инструментов. Однако нестандартные операции по поводу местнораспространенного рака, выходящего за пределы характерной для заболевания анатомической области, напротив, могут вызывать большие технические сложности и даже требовать конверсии в открытый доступ. Это дополнительно подтверждается тем, что при анализе подгрупп пациентов с ожирением и наличием РПК стадии Т4 преимущество в продолжительности операций отмечалось только у больных без данных негативных факторов. Отмеченные различия в ходе операции не отразились на риске послеоперационных осложнений: он был сопоставимым в группах лапароскопической и роботической хирургии.

Локализация опухоли в прямой кишке, но не вид хирургического доступа, была единственным достоверным фактором риска послеоперационных осложнений: ОШ 2,862 (95% ДИ: 1,069-7,665, $p=0,036$). Наиболее часто серьезные осложнения развивались у больных с/а РПК – у 20,4% по сравнению с 10% в группе в/а РПК и 10,8% в группе н/а РПК. При этом риск осложнений был наиболее высоким в группе лапароскопической хирургии – среди больных с/а РПК серьезные осложнения развились у 25,8%. В группе роботиче-

ской хирургии подобные осложнения развились только у 15,4% пациентов.

Использование роботической хирургии позволило достоверно снизить медиану продолжительности госпитализации на 1 сутки ($p<0,0001$), а также значительно снизить потребность пациентов в наркотических анальгетиках (5,3% против 44,6% в группе лапароскопической хирургии, $p<0,0001$).

Частота достижения свободной циркулярной границы резекции не отличалась в исследуемых группах, однако наиболее высокие показатели были в группе роботической хирургии. Также в этой группе была тенденция к более частому достижению высокого качества мезоректумэктомии. Удовлетворительное или высокое качество мезоректумэктомии также достигнуто у всех пациентов с ожирением, которым выполнялись эндовидеохирургические вмешательства.

Отдаленные результаты лечения в нашем исследовании не зависели от хирургического доступа, что в очередной раз подтверждает безопасность использования эндовидеохирургических технологий у больных РПК. Несмотря на более редкое использование предоперационного лечения в группе роботической хирургии, различий в частоте рецидивов по сравнению с группой лапароскопической хирургии не отмечено.

Одним из важных вопросов для каждой новой технологии является ее безопасность в период освоения. Согласно полученным нами данным, при выполнении первых операций с использованием РХК отмечалась большая кровопотеря и продолжительность вмешательства. Однако абсолютные показатели кровопотери ни в одной группе не достигали клинически значимых значений, а продолжительность операций не привела к статистически достоверному увеличению числа осложнений. Отмеченные тенденции к повышению качества мезоректумэктомии, частоты достижения R0 резекций и снижению числа осложнений в группе роботических операций, выполненных опытной хирургической бригадой – как по сравнению с операциями, выполненными на этапе освоения методики, так и по сравнению с группой лапароскопической хирургии, говорят о потенциальном преимуществе нового метода. Отсутствие достоверных различий можно объяснить тем, что преимущества РХК актуальны не для всех пациентов.

Выводы

Таким образом, на основании нашего опыта, мы можем говорить только о тенденции к улучшению качества хирургических вмешательств, что создает предпо-

ссылки для улучшения отдаленных результатов лечения, и снижению числа осложнений. Уточнение статистических характеристик факторов, влияющих на результат, будет возможен при накоплении большего клинического опыта в условиях многоцентрового исследования.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России 2013 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 249 с.
2. Федоров А.В. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии / А.В. Федоров и др. // Хирургия. – 2010. – Т. 1. – С. 16-21.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. – Atlanta: American Cancer Society, 2014. – 11 p.
4. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, №20. – P. 2050-2059.
5. Buunen M. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial / M. Buunen et al. // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10, №1. – P. 44-52.
6. Fleshman J. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial / J. Fleshman et al. // Ann Surg. – 2007. – Vol. 246, №4. – P. 655-662; discussion 662-664.
7. Fleshman J. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial / J. Fleshman et al. // JAMA. – 2015. – Vol. 314, №13. – P. 1346-1355.
8. Ghezzi T.L. Robotic versus open total mesorectal excision for rectal cancer: comparative study of short and long-term outcomes / T.L. Ghezzi et al. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 40, №9. – P. 1072-1079.
9. Guillou P.J. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial / P.J. Guillou et al. // Lancet. – 2005. – Vol. 365, №9472. – P. 1718-1726.
10. Jayne D.G. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer / D.G. Jayne et al. // Br. J. Surg. – 2010. – Vol. 97, №11. – P. 1638-1645.
11. Lacy A.M. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer / A.M. Lacy et al. // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248, №1. – P. 1-7.
12. Lacy A.M. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial / A.M. Lacy et al. // Lancet. – 2002. – Vol. 359, №9325. – P. 2224-2229.
13. Lanfranco A.R. Robotic surgery: a current perspective / A.R. Lanfranco et al. // Ann Surg. – 2004. – Vol. 239, №1. – P. 14-21.
14. Uhrich M.L. Assessment of fatigue, monitor placement, and surgical experience during simulated laparoscopic surgery / M.L. Uhrich et al. // Surg. Endosc. – 2002. – Vol. 16, №4. – P. 635-639.
15. Veldkamp R. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial / R. Veldkamp et al. // Lancet Oncol. – 2005. – Vol. 6, №7. – P. 477-484.
16. Ng S.S. Laparoscopic-assisted versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for mid and low rectal cancer: a prospective, randomized trial / S.S. Ng et al. // Surg. Endosc. – 2014. – Vol. 28, №1. – P. 297-306.
17. Ng S.S. Long-term morbidity and oncologic outcomes of laparoscopic-assisted anterior resection for upper rectal cancer: ten-year results of a prospective, randomized trial / S.S. Ng et al. // Dis. Colon. Rectum. – 2009. – Vol. 52, №4. – P. 558-566.
18. Sun Y. Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis / Y. Sun et al. // World J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 14. – P. 61.
19. Wilder F.G. A Review of the Long-Term Oncologic Outcomes of Robotic Surgery Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer / F.G. Wilder et al. // Indian J. Surg. – 2016. – Vol. 78, №3. – P. 214-219.
20. Clavien P.A. The Clavien – Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien et al. // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 250, №2. – P. 187-196.
21. Ding K. The meta-analysis of pathological and long-term outcomes of laparoscopic vs. open surgery for rectal cancer / K. Ding et al. // J. Clin. Oncol. – 2016. – 34. (suppl; abstr e15039). – 2016.
22. Quirke P. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial / P. Quirke et al. // The Lancet. – 2009. – Vol. 373, №9666. – P. 821-828.

© С.Ю. Иливанов, Ю.Д. Иливанов, Э.Ф. Абдрахманов, М.Ю. Ульянин, Г.А. Усманова, Р.Ш. Хасанов, 2018
УДК 616.61-006.6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПИРУВАТКИНАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.Ю. Иливанов¹, Ю.Д. Иливанов, Э.Ф. Абдрахманов, М.Ю. Ульянин, Г.А. Усманова, Р.Ш. Хасанов¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

DETERMINATION OF TUMOR PYRUVATE KINASE IN PATIENTS WITH KIDNEY CANCER IN CLINICAL PRACTICE

S.Yu. Ilivanov, Yu.D. Ilivanov, E.F. Abdrakhmanov, M.Yu. Ulyanin, G.A. Usmanova, R.Sh. Khasanov

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

²Tatarstan Cancer Center, Kazan

Иливанов Сергей Юрьевич – аспирант кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7-967-473-17-84, e-mail: ilivanovs@mail.ru

Ilivanov S.Yu. – postgraduate student of the Department of Oncology, radiology and palliative medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, tel. +7-967-473-17-84, e-mail: ilivanovs@mail.ru

Реферат. Почечно-клеточный рак (ПКР) – часто встречающееся опухолевое заболевание, зачастую диагностируемое на поздних стадиях заболевания. В настоящее время основными методами диагностики являются лучевые методы, определение опухолевых маркеров на этапе диагностики широко не применяется.

Цель исследования – определить диагностическую значимость данных ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастным усилением, уровня опухолевой пируваткиназы в сыворотке крови.

Материал и методы. Проведено обследование 67 пациентов с диагнозом «рак почки», получивших хирургическое лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере в 2017 году. Возраст пациентов в среднем составил 57,1 года. Всем пациентам были проведены: ультразвуковое исследование почек, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (препарат «Тразограф» 76%-20,0), исследование плазмы крови из кубитальной вены натошак.

Результаты исследования. Анализ с помощью критерия Хи-квадрат показал, что при сравнении показателей между нормой, средним и высоким уровнями Tu2MPK пациентов различий не наблюдались ($p > 0.05$). При этом пациенты с картиной гиперваскулярного новообразования по данным КТ имеют высокий (38,1%) и средний (28,2%) уровень опухолевой пируваткиназы в плазме крови. В иных же случаях значительного изменения уровня Tu2MPK не наблюдалось.

Выводы. Интерпретационные картины ультразвукового исследования и компьютерной томографии не имеют статистически значимых различий. Уровень опухолевой пируваткиназы достоверно не взаимосвязан с картиной лучевой диагностики. Определение уровня опухолевой пируваткиназы сыворотки крови может улучшить первичную диагностику рака почки.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, опухолевая пируваткиназа, диагностика, опухолевый маркер, лучевая диагностика.

Abstract. Renal cell carcinoma (RCC) is a common tumor disease, often diagnosed in advanced stages of the disease. Currently, the main methods of diagnosis are radiological methods, the study of tumor markers at the stage of diagnosis is not widely used.

The purpose of the study is the determination of diagnostic significance of ultrasound and computed tomography data with contrast enhancement, the level of tumor pyruvate kinase in serum.

Material and methods. 67 patients with a diagnosis «renal cancer», who received surgical treatment in Tatarstan Cancer Center were examined in 2017. All patients underwent an ultrasound examination of the kidneys, computed tomography of the abdominal cavity organs and retroperitoneal space with intravenous contrast (Trazograf 76% -20.0), study of plasma from the cubital vein on an empty stomach.

Results. The analysis using the Chi-square test showed when comparing the values between the norm, mean and high levels of Tu2MPK, no differences were observed. In this case, patients with a picture of a hypervascular neoplasm according to CT data have a high (38.1%) and an average (28.2%) level of tumor pyruvate kinase in the blood plasma. In other cases, a significant change in the level of Tu2MPK was not observed.

Conclusions. Interpretational patterns of ultrasound examination and computed tomography do not have statistically significant differences. The level of tumor pyruvate kinase is not reliably associated with the pattern of beam diagnostics. Determination of the level of tumor serum pyruvate kinase may improve the primary diagnosis of kidney cancer.

Key words: renal cell carcinoma, tumor pyruvate kinase, diagnostics, tumor marker, radiological diagnostics.

Введение

Рак почечной паренхимы по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний занимает десятое место. При этом смертность от рака почки превышает смертность от более распространенных онкологических патологий, таких, как рак легкого [1, 2]. В среднем почечно-клеточный рак составляет около 3% от общего числа выявленных злокачественных новообразований и около 90% от всех злокачественных образований, выявляемых в почках [3, 4]. В США в 2015 году было диагностировано более 61 тысячи случаев почечно-клеточного рака и более 14 тысяч связанных с ним летальных исходов. Рост заболеваемости раком почечной паренхимы, с одной стороны, может быть связан с повышением точности методов диагностических исследований, с другой стороны, количество выявленных случаев первично выявленного распространенного рака почки так же растет [5, 6]. По данным ВОЗ, выделяется 3 гистологических подтипа спорадической формы почечно-клеточного рака: светлоклеточный (от 80 до 90%), папиллярный (10-15%) и хромофобный (4-5%). При этом с наилучшим прогнозом связан светлоклеточный рак почки [7]. Папиллярный рак почки имеет благоприятный прогноз хирургического лечения при отсутствии метастатического поражения других органов, при наличии же метастазов большая часть традиционных методов лечения недостаточно эффективна [8, 9]. Хромофобный рак почки составляет 5% случаев. В основном этот подтип связывают с благоприятным прогнозом лечения, по некоторым данным смертность от хромофобного рака почки составляет менее 10% [10]. Так же выделяют редкие формы рака почки: карцинома собирательных трубочек (при первичном обращении 40% пациентов имеют отдаленные метастазы), транслокационный рак почки (встречается в молодом возрасте и характеризуется медленным ростом), и другие, менее исследованные формы рака.

В зависимости от гистологической формы рака почки определяется прогноз и оптимальные методы лечения [11].

Опухолевая M2-пируваткиназа (TuM2PK) является димером пируваткиназы 0 фермента, регулирующего распад пирувата в клетке. Вследствие недостаточного ангиогенеза и активной пролиферации опухолевые клетки имеют преобладание анаэробного гликолиза над аэробным и накапливают большое количество гликолитических фосфометаболитов. В этих условиях тетрамерная форма пируваткиназы исчезает, на замену ему и экспрессируется опухолевая пируваткиназа. Данный фермент относят к циркулирующим маркерам рака почки [12]. Как показал В. Nisman и соавт., высокие значения опухолевой пируваткиназы связаны с неблагоприятной патогистологической картиной новообразования: низкой степенью дифференцировки и наличием очагов некроза. Также было обнаружено ухудшение показателей пятилетней безрецидивной выживаемости у пациентов с высоким уровнем опухолевой пируваткиназы [13]. Другими исследователями также было доказано, что статистически значимое повышение уровня опухолевой пируваткиназы в плазме крови по сравнению с общей популяцией и с пациентами с доброкачественными новообразованиями почки. Тем не менее, имеющиеся данные не достаточны для использования TuM2PK в качестве диагностического маркера ПКР [14, 15].

Материал и методы

Проведено обследование 67 пациентов с диагнозом «рак почки», получивших хирургическое лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере в 2017 году. Возраст пациентов варьировался от 31 до 81 года и в среднем составил 57,1 года. Большинство пациентов (63,8%) – лица мужского пола, доля пациентов женского пола составила 36,2%.

Основными жалобами при первичном обращении у пациентов были: боль в пояснице, частые позывы к мочеиспусканию, макрогематурия. При этом только у 4 пациентов (5,9%) опухоль почки была выявлена при прохождении ультразвукового исследования при диспансеризации.

Всем пациентам были проведены: ультразвуковое исследование почек, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (препарат «Тразограф» 76%-20,0), исследование плазмы крови из кубитальной вены натошак. Забор крови для получения плазмы выполняли в утренние часы и направляли в лабораторию, где и проводили исследование.

При этом использовались пробирки системы Vacuutainer, биоматериал центрифугировался с цитратом натрия и фиколом при 3000G в течение 20 минут.

Определение содержания всех исследованных молекулярных маркеров осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе Стат Факс, 2010 (США) с использованием стандартных наборов реактивов фирм: «Вектор-Бест» (Новосибирск). Все пациенты были разделены на 3 группы по результатам определения данного показателя: норма – 0-15,0 Е/мл, от 15,1 до 50,0 е/мл – средний уровень и свыше 50,1 Е/мл – высокий уровень Tu2MPk.

Ультразвуковая картина новообразований почки была систематизирована до 5 показателей в зависимости от ультразвуковой картины: изоэхогенное, гиперэхогенное, гипоехогенное, неоднородное образования и киста почки.

По результатам интерпретации картины компьютерной томографии было выделено так же 5 групп: гиперваскулярное, гиподенсивное, изоденсивное и объемное новообразования; результаты исследования, не вошедшие в эти группы (киста, неоднородное новообразование, новообразование, неоднород-

Таблица 1. Частота интерпретационных картин КТ в диагностике опухолей почек

| Показатель | Количество случаев |
|------------------|--------------------|
| Гиперваскулярное | 20 (29.85%) |
| Гиподенсивное | 11 (16.41%) |
| Изоденсивное | 9 (13.43%) |
| Объемное | 7 (10.44%) |
| Остальные | 17 (25.37%) |
| Не проводилось | 3 (4.47%) |

но накапливающее контраст), объединены в группу «остальные».

Все пациенты получили хирургическое лечение: 49 пациентам выполнена лапаротомия, нефрэктомия с забрюшинной лимфаденэктомией, в 14 случаях выполнена лапаротомическая резекция почки, лапароскопические операции выполнены в 4 случаях (1 резекция почки, 3 нефрэктомии с лимфаденэктомией). Весь операционный материал был подвергнут рутинному гистологическому исследованию.

Методы статистического анализа

Сравнения трех уровней Tu2MPk по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскелла – Уоллиса. Сравнения групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ SAS JMP 11.

Результаты исследования

По данным ультразвуковой картины в 33,9% случаев было выявлено изоэхогенное образование, гиперэхогенное образование встречалось в 30,6% случаев, а гипоехогенное – в 29,0%. В остальных случаях новообразования описывались как киста и неоднородное новообразование (по 3,2%).

При анализе данных компьютерной томографии выявлено, что большая часть выявленных случаев новообразований почек интерпретировалось как гиперваскулярное новообразование (29,85%). В иных случаях частота встречаемости ниже. Результаты интерпретации картины компьютерной томографии представлены в таблице 1.

По данным патогистологического исследования в 80,5% всех случаев был выявлен светлоклеточный рак, хромофобный, папиллярный и анапластический рак встречался в 5,9% случаев для каждого типа рака. В 1 случае (1,4%) рутинное гистологическое исследование не позволило определить тип процесса.

По уровню Tu2MPk статистически значимого различия между группами с различными уровнями

Таблица 2. Сравнение уровней Tu2MPK по показателям КТ

| Показатель | Уровни Tu2MPK | | | Всего, % | Уровень P (Df=2) |
|------------------|---------------|----------------|----------------|----------|------------------|
| | Норма (N=7) | Средний (N=37) | Высокий (N=23) | | |
| Гиперваскулярное | 1 (14.3%) | 11 (28.2%) | 9 (38.1%) | 29.90% | 0.4626 |
| Гиподенсивное | 1 (14.3%) | 6 (15.4%) | 3 (14.3%) | 14.90% | 0.9923 |
| Изоденсивное | 1 (14.3%) | 5 (12.8%) | 3 (14.3%) | 13.40% | 0.9851 |
| Объемное | 1 (14.3%) | 4 (10.3%) | 3 (9.5%) | 10.40% | 0.9366 |
| Остальные | 3 (42.9%) | 10 (25.6%) | 5 (19.0%) | 25.40% | 0.4549 |

Таблица 3. Частота опухолевой пируваткиназы в зависимости от стадии процесса

| St. | Норма, (N=7) | Средний, (N=37) | Высокий, (N=23) | Всего |
|-----|--------------|-----------------|-----------------|-------|
| 1 | 7 (100.0%) | 17 (45.9%) | 7 (30.4%) | 31 |
| 2 | 0 (0.0%) | 7 (18.9%) | 0 (0.0%) | 7 |
| 3 | 0 (0.0%) | 13 (35.1%) | 8 (34.7%) | 21 |
| 4 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 8 (34.7%) | 8 |

Tu2MPK по возрасту не наблюдается: средний уровень для пациентов с нормальным уровнем опухолевой пируваткиназы составил 53.0 ± 13.0 лет, а для среднего и высокого уровня 58.9 ± 10.4 и 54.8 ± 7.4 соответственно ($p=0.1901$). Отсюда делаем вывод о том, что пациенты разных уровней Tu2MPK в среднем находятся в одном возрастном диапазоне (50-60 лет).

В таблице 2 приведены результаты статистического анализа различий показателей компьютерной томографии по уровням Tu2MPK.

Анализ с помощью критерия Хи-квадрат показал, что при сравнении показателей между нормой, средним и высоким уровнями Tu2MPK пациентов различий не наблюдались ($p \geq 0.05$). При этом пациенты с картиной гиперваскулярного новообразования по данным КТ имеют высокий (38,1%) и средний (28,2%) уровень опухолевой пируваткиназы в плазме крови. В иных же случаях значительного изменения уровня Tu2MPK не наблюдалось.

Уровень опухолевой пируваткиназы, соответствующий норме в 100% случаев наблюдался у пациентов с первой стадией заболевания. Несмотря на это, у 17 пациентов наблюдался средний уровень опухолевой пируваткиназы, а у 8 пациентов – высокий. У пациентов со 2 стадией (7 человек) наблюдался уровень данного биомаркера от 15,1 до 50,0 Е/мл. Пациенты с 3 стадией имели как средний уровень (35,1%), так и высокий уровень (34,7%) Tu2Mk в плазме крови. У всех пациентов с 4 стадией опухолевого процесса

(8 человек) был выявлен уровень данного биомаркера свыше 50,1 Е/мл (табл. 3). Таким образом, не была выявлена значимая зависимость между стадией рака почки и уровнем опухолевой пируваткиназы в плазме крови.

Обсуждение результатов

В работе представлены результаты исследования диагностической информативности методов лучевой диагностики – ультразвукового исследования и компьютерной томографии с контрастированием, а так же определения уровня опухолевой пируваткиназы сыворотки крови. Стоит отметить, что определение опухолевой пируваткиназы в первичной диагностике рака почки не нашло широкого применения, несмотря на внедрение данного метода исследования в клиническую практику.

Данные ультразвукового исследования и компьютерной томографии, несмотря на основную их роль в диагностике рака почки, не позволят предположить гистологический вариант рака почки. В то же время, определение уровня опухолевой пируваткиназы сыворотки крови, хоть и имеет диагностическую значимость, не взаимосвязан с интерпретационной картиной методов лучевой диагностики.

Таким образом, внедрение в клиническую практику определения уровня опухолевой пируваткиназы в первичной диагностике рака почки хоть и имеет некоторую значимость, но не может полностью заменить методы лучевой диагностики.

Выводы

Роль диспансеризации в первичной диагностике рака почки является незначительной.

Интерпретационные картины ультразвукового исследования и компьютерной томографии не имеют статистически значимых различий и не по-

зволют предположить гистологическое значение рака почки.

Уровень опухолевой пируваткиназы сыворотки крови достоверно не взаимосвязан с результатами лучевой диагностики рака почки. При этом пациенты с картиной гиперваскулярного новообразования по данным КТ имеют высокий (38,1%) и средний (28,2%) уровень опухолевой пируваткиназы в плазме крови. Таким образом, сочетание с лучевой диагностикой данного исследования не несет клинической значимости.

Уровень опухолевой пируваткиназы зависит от стадии процесса и может применяться впервично диагностики рака почки.

Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – Т. 188.
2. Маслякова Г.Н., Медведева А.В. Особенности эпидемиологии, морфологии и прогноз выживаемости при опухолях почек // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – Общество с ограниченной ответственностью Наука и инновации, 2013. – Т. 3, №4.
3. Gupta K. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review // Cancer treatment reviews. – 2008. – Т. 34, №3. – С. 193-205.
4. Sachdeva K. et al. Renal Cell Carcinoma [Электронный ресурс]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/281340-overview> Дата обращения: 02.08.16
5. Lipworth L., Tarone R.E., McLaughlin J.K. The epidemiology of renal cell carcinoma // The Journal of urology. – 2006. – Т. 176, №6. – С. 2353-2358.
6. Ljungberg B. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // European urology. – 2011. – Т. 60, №4. – С. 615-621.
7. Moch H. et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma // Cancer. – 2000. – Т. 89, №3. – С. 604-614.
8. Pignot G. et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification // Urology. – 2007. – Т. 69, №2. – P. 230-235.
9. Ljungberg B. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update // European urology. – 2010. – Vol. 58, №3. – P. 398-406.
10. Wader J.V. et al. Chromophobe Renal Cell Carcinoma // Online Journal of Health and Allied Sciences. – 2013. – Vol. 12, №1 (15).
11. Escudier B. et al. Soraafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial // Journal of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, №20. – P. 3312-3318.
12. Maroto P., Rini B. Molecular biomarkers in advanced renal cell carcinoma // Clinical Cancer Research. – 2014. – Vol. 20, №8. – P. 2060-2071.
13. Nisman B. et al. Circulating tumor M2 pyruvate kinase and thymidine kinase 1 are potential predictors for disease recurrence in renal cell carcinoma after nephrectomy // Urology. – 2010. – Vol. 76, №2. – P. 513. e1-513.
14. Varga Z. et al. Determination of pyruvate kinase type tumor M2 in human renal cell carcinoma: a suitable tumor marker? // Urological research. – 2002. – Vol. 30, №2. – P. 122-125.
15. Gayed B.A. et al. Prospective evaluation of plasma levels of ANGPT2, TuM2PK, and VEGF in patients with renal cell carcinoma // BMC urology. – 2015. – Vol. 15, №1. – P. 1.

© И.А. Камалов, 2018

УДК 616-006.04, 616-073.43

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

И.А. Камалов

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

SURVIVAL OF CANCER PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM

I.A. Kamalov

Tatarstan Cancer Center, Kazan

Камалов Ильяс Аглямвич – кандидат медицинских наук, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: +7-917-267-55-11, (843) 519-27-03, e-mail: ki20@bk.ru

Kamalov I.A. – Cand. Med. Sc., oncologist of the Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel.: +7-917-267-55-11, (843) 519-27-03, e-mail: ki20@bk.ru

Реферат. С целью изучения общей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующими венозными тромбозными осложнениями, проведено проспективное исследование. Основная и контрольная группы были однородными. В основную группу были включены пациенты со злокачественными новообразованиями и сопутствующими венозными тромбозными осложнениями. Контрольная группа была сформирована из пациентов со злокачественными новообразованиями аналогичных однородных локализаций. Изначально, у пациентов контрольной группы венозных тромбозных осложнений не было. У 15% пациентов контрольной группы были выявлены венозные тромбозные осложнения в период наблюдения. Пациенты наблюдались в течение двух лет. В период наблюдения отдаленные метастазы среди пациентов основной группы выявлялись 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе. Летальность в основной группе составила 42,1%, а в контрольной группе летальность составила 20,8%. Венозные тромбозные осложнения связаны с прогрессированием злокачественных новообразований и плохой выживаемостью онкологических больных.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, венозные тромбозные осложнения, отдаленные метастазы, летальность, выживаемость.

Abstract. To study the overall survival of patients with malignant neoplasms and concomitant venous thromboembolism, a prospective study was conducted. The main and control groups were homogeneous. The main group included patients with malignant neoplasms and concomitant venous thromboembolism. The control group was formed from patients with malignant neoplasms of similar homogeneous localizations. Initially, the patients of the control group had no venous thromboembolism. In the control group, venous thromboembolism were detected in 15% of the patients during the follow-up period. Patients were observed for two years. At the time of observation, distant metastases among the patients of the main group were detected 2.4 times more often than in the control group. Mortality in the main group was 42.1%, and in the control group the mortality was 20.8%. Venous thromboembolic complications are associated with the progression of malignant neoplasms and poor survival of cancer patients.

Key words: malignant neoplasms venous thromboembolism, distant metastases, mortality, survival.

Введение

Несмотря на то, что прочная ассоциация между раком и венозным тромбозом известна более 150 лет, тромбоз, связанный с раком, по-прежнему является актуальной темой. Кумулятивная частота рецидивирующего венозного тромбоза у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) достигает 20,7%. Частота венозного тромбоза, ассоциированно-

го с раком, наиболее выражена в первые три месяца после диагностики рака [1]. У онкологических больных риск возникновения венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) сохраняется длительное время. Тромбозы и прогрессирование злокачественных новообразований тесно взаимосвязаны. Локальная ишемия и тканевая гипоксия, вызванная тромбозами, связаны с метастазированием рака. Гемодинамические факторы играют важную роль в задержке опухо-

левых клеток в микроциркуляторном русле. Тромбоз связан не только со стазом, но и с ретроградным распространением факторов свертывания крови, таких как тромбин. Флеботромбоз практически всегда сопровождается блокадой регионарного лимфоттока вследствие проникновения факторов свертывания из тромбированных кровеносных сосудов в ткани. Эти факторы всасываются лимфатическими капиллярами и приводят к тромбозу лимфатических сосудов. Происходит блокада лимфоттока на уровне паранодулярных тканей и даже капсулы регионарных лимфатических узлов. Циркулирующие опухолевые клетки, после задержки в мелких капиллярах обтурируют их, что приводит к возникновению микротромбозов. Гипоксии, вызванные микротромбозами, способствуют прогрессированию злокачественной опухоли. Существует корреляционная зависимость между злокачественными новообразованиями и тромбозами [2-6].

На основании наблюдения большого количества пациентов с ВТЭО, исследователями был сделан вывод о том, что тромбоз вен нижних конечностей является доклиническим маркером распространенного рака, особенно в течение первого года после постановки диагноза [7].

При целенаправленном наблюдении и обследовании 1852 пациентов с ВТЭО, у 105 из них в течение первых трех месяцев были выявлены злокачественные новообразования. Годовой риск возникновения злокачественной опухоли был 2 раза выше у пациентов с идиопатическими венозными тромбозэмболическими осложнениями [8].

Злокачественная опухоль обуславливает хроническую активацию процессов свертывания крови за счет продукции ее клетками прокоагулянтных субстанций, экспрессии тканевого фактора. Длительная активация системы свертывания крови увеличивает вероятность прогрессирования злокачественного новообразования. Онкологическое заболевание – наиболее значимый фактор риска возникновения венозных тромбозэмболических осложнений. По сравнению с другими категориями больных риск ВТЭО у больных со злокачественными новообразованиями в среднем в 6 раз выше и увеличивается при наличии метастазов 4-13 раз. Риск возникновения венозных тромбозэмболических осложнений в каждом конкретном случае зависит от множества причин, включающих морфологические характеристики опухоли, стадию и локализацию онкологического процесса, особенности противоопухолевой терапии, характер хирургического вмешательства и сопутствующую нехирур-

гическую патологию. Потенциальные факторы риска ВТЭО можно разделить на три основные группы: обусловленные наличием ЗНО, связанные с процессом противоопухолевого лечения и характеристиками соматического состояния самого пациента. Склонность онкологических больных к тромбозам в целом ряде случаев определяется сочетанием причин. Все виды злокачественных опухолей способствуют активации свертывания крови, хотя механизмы этого процесса могут быть различными. Многие опухоли (например, аденокарциномы) продуцируют тканевой тромбопластин и опухолевый прокоагулянт (цистеиновая транс-пептидаза), а другие (рак печени) угнетают синтез протеинов, обладающих антитромботическими свойствами. Борьба организма с опухолью сопровождается ростом содержания иммуномодуляторов (фактор некроза опухоли, интерлейкины, интерферон гамма), обладающих провоспалительным действием и способных повреждать эндотелий, снижая его противотромботические свойства. Возможны и сочетанные прокоагулянтные эффекты опухоли [9].

Цель работы – изучение общей выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующими венозными тромбозэмболическими осложнениями.

Материал и методы

В условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» в период 2015-2017 гг. наблюдались 186 пациентов после проведенного специального лечения по поводу злокачественных новообразований различных локализаций. Пациенты были отобраны из общего числа онкологических больных, с применением таблицы случайных чисел (с применением компьютерной программы Microsoft Excel) и номограммы Альтмана. Для расчета объема выборки были определены следующие входные параметры: мощность критерия – 0,95; уровень значимости – 0,05. Для того чтобы выборка достоверно отражала все основные свойства генеральной совокупности и была репрезентативной, она была построена таким образом, что каждый пациент в генеральной совокупности имел одинаковую вероятность быть отобранным и пациенты отбирались независимо друг от друга. Выборка была разделена на контрольную и основную группы. В основную группу были включены 95 пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующими венозными тромбозэмболиче-

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям ЗНО в основной группе

| Локализации злокачественных новообразований | Количество пациентов | По стадиям заболевания | | | |
|--|----------------------|------------------------|----|-----|----|
| | | I | II | III | IV |
| Ободочная кишка | 19 | 1 | 9 | 8 | 1 |
| Прямая кишка | 21 | 2 | 11 | 6 | 2 |
| Желудок | 8 | 1 | 4 | 3 | |
| Билиопанкреато-дуоденальная зона | 13 | | 6 | 7 | |
| Легкие | 11 | 2 | 4 | 5 | |
| Молочная железа | 7 | | 3 | 3 | 1 |
| Почка, мочевой пузырь, предстательная железа | 8 | | 4 | 3 | 1 |
| Матка, яичники | 8 | | 3 | 5 | |
| Всего | 95 | 6 | 44 | 40 | 5 |

Таблица 2. Распределение пациентов по стадиям ЗНО в контрольной группе

| Локализации злокачественных новообразований | Количество пациентов | По стадиям заболевания | | | |
|--|----------------------|------------------------|----|-----|----|
| | | I | II | III | IV |
| Ободочная кишка | 17 | | 8 | 8 | 1 |
| Прямая кишка | 19 | 1 | 9 | 7 | 2 |
| Желудок | 8 | 1 | 4 | 3 | |
| Билиопанкреато-дуоденальная зона | 13 | | 6 | 7 | |
| Легкие | 11 | 2 | 4 | 5 | |
| Молочная железа | 7 | | 3 | 3 | 1 |
| Почка, мочевой пузырь, предстательная железа | 8 | | 4 | 3 | 1 |
| Матка, яичники | 8 | | 3 | 5 | |
| Всего | 91 | 4 | 41 | 41 | 5 |

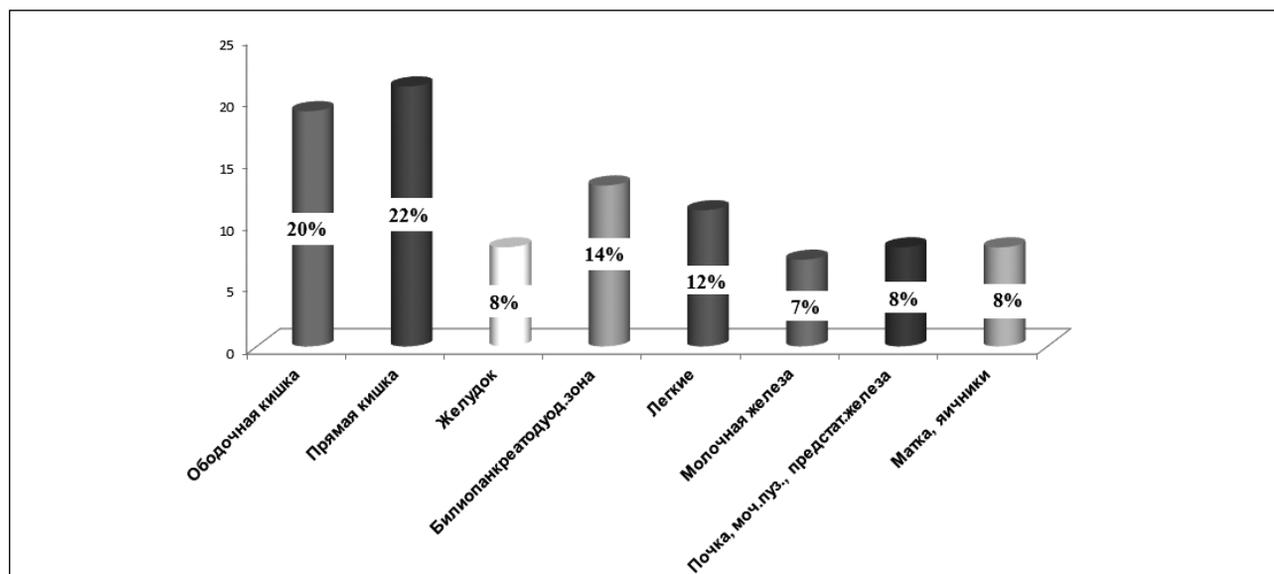


Рис. 1. Структура ЗНО у пациентов основной группы

скими осложнениями (47 мужчин, 48 женщин; средний возраст 66 лет). Контрольная группа состояла из 91 пациента со злокачественными новообразованиями (45 мужчин, 46 женщин; средний возраст 67 лет). У пациентов контрольной группы, в период диагностики и лечения злокачественных новообразований, сопутствующих венозных тромбоэмболических ос-

ложнений не было. Группы были однородными по локализациям злокачественных новообразований, полу, возрасту, примененным методам специального лечения (табл. 1, 2; рис. 1, 2).

Структура венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов основной группы представлена в таблице 3.

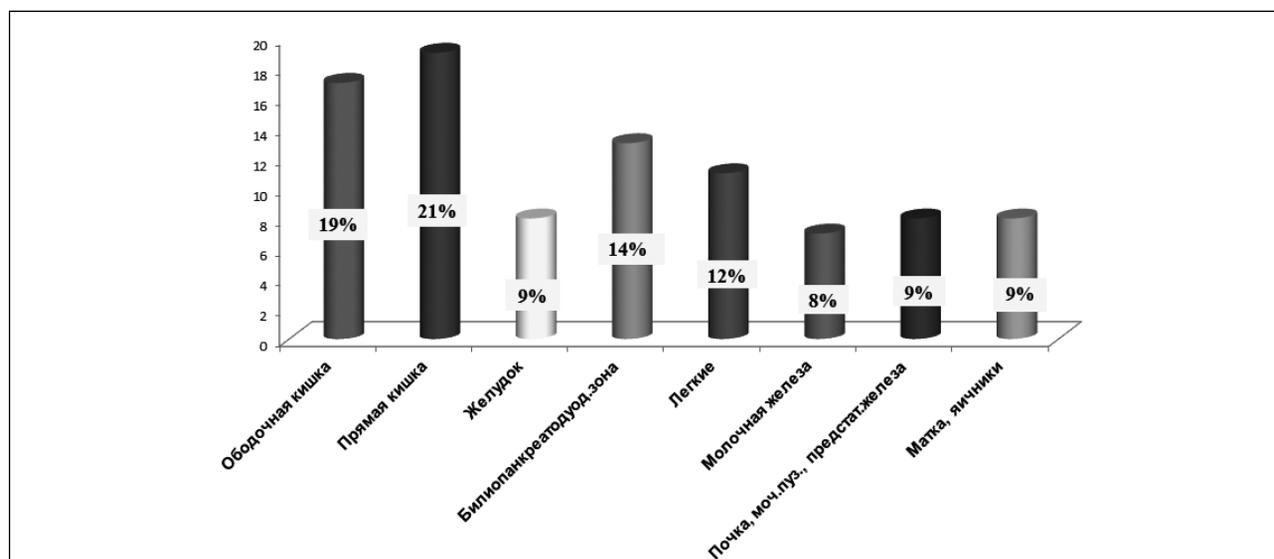


Рис. 2. Структура ЗНО у пациентов контрольной группы

Таблица 3. ВТЭО у пациентов основной группы

| Формы ВТЭО | Количество пациентов |
|--|----------------------|
| Тромбофлебит (тромбоз) большой подкожной вены | 23 |
| Тромбоз суральных вен | 43 |
| Тромбоз вен голени, подколенной вены, бедренных вен (общей, поверхностной, глубокой) | 21 |
| Илеофemorальный тромбоз | 5 |
| Тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий (в сочетании с тромбозом суральных вен) | 3 |
| Всего | 95 |

В обеих группах проводились плановые диспансерные обследования с целью выявления рецидивов и метастазов злокачественных новообразований и прогрессирования ранее диагностированных венозных тромбоэмболических осложнений и вновь развившихся ВТЭО.

Статистическая обработка проводилась с использованием программ Statistica 10, Microsoft Excel. Оценка достоверности сравнительных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Для анализа выживаемости пациентов в основной и контрольной группах применялся метод множительных оценок Каплана – Мейера. Оценка функции выживания по методу Каплана – Мейера проводилось произведением выживаемости в данный момент времени на выживаемость в следующий момент времени, ког-

да событие произошло. Графическое представление метода Каплана – Мейера заключалось в построении кривой выживаемости, отражающей пропорцию пациентов, у которых ожидаемое событие не произошло к определенному моменту времени. Временные интервалы определялись периодичностью контрольных обследований (через каждые 3 месяца в течение двух лет). Когда у объекта наблюдения (у пациента) происходило ожидаемое событие, производился перерасчет пропорции оставшихся в исследовании пациентов, у которых событие не произошло, что отображалось «ступенькой» вниз на кривой (как показано на рисунке 3а). Кривые, построенные с помощью метода Каплана – Мейера, использовались для оценки общей выживаемости пациентов в основной и контрольной группах. Для анализа были взяты две переменные. Одна переменная – летальный исход, а другая переменная – продолжительность времени наблюдения (от момента завершения специального лечения до летального исхода). Для живых находящихся под наблюдением пациентов продолжительность наблюдения определялась, как время от начала наблюдения до момента ввода данных. Для умерших продолжительность наблюдения – длительность от начала наблюдения до смерти. При анализе выживаемости в обеих группах пациенты рассматривались по двум категориям: 1) пациенты с летальным исходом; 2) пациенты у которых летальный исход не наступил (цензурированные пациенты). Выживаемость анализировалась в зависимости от количества умерших в данный момент больных и от общего количества пациентов, находящихся в данный момент времени под

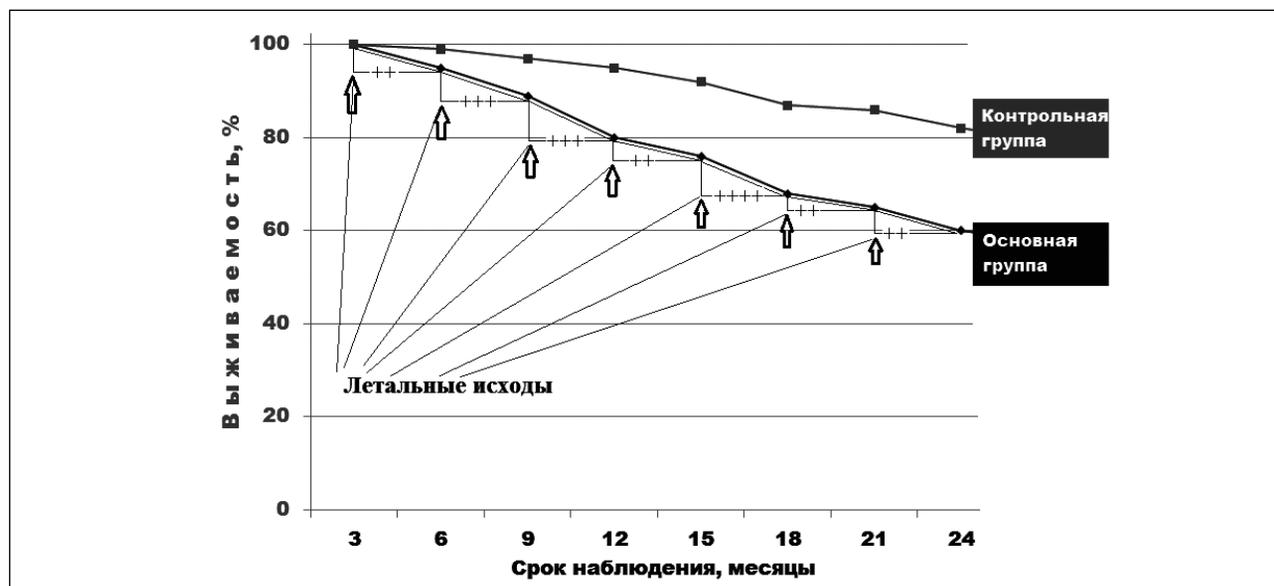


Рис. 3а. Анализ выживаемости в основной и контрольной группах (Цензурированные пациенты обозначены крестиками, стрелками указаны уменьшение количества больных (летальность) пояснения в тексте)

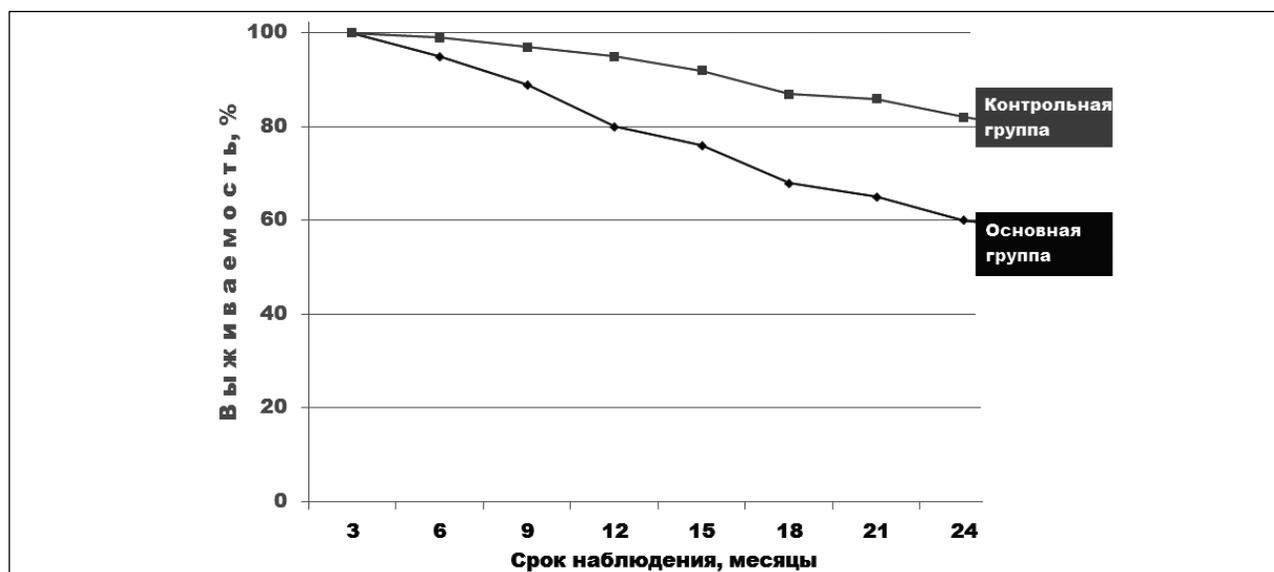


Рис. 3. Кривая выживаемости Каплана – Майера (в основной и контрольной группах)

наблюдением. Перемножая вероятности выживания в каждом интервале, функция выживания рассчитывалась по следующую формуле: $S(t) = \prod_{j=1}^t [n-j+1]^{d(j)}$. В этом выражении: $S(t)$ – оценка функции выживания, n – общее число событий (времен окончания), j – порядковый номер отдельного события, $d(j)$ равно 1, если j -ое событие означает смерть и 0, если j -ое событие означает цензурирование. Π – означает произведение по всем наблюдениям j завершившимся к моменту t [10].

Результаты исследования

К началу диспансерного наблюдения, венозные тромбозы были у всех пациентов основной группы (табл. 3), а у пациентов контрольной группы ВТЭО не было. В контрольной группе венозные тромбозы были выявлены в период диспансерного наблюдения у 14 пациентов. Всем пациентам с ВТЭО проводилось соответствующее лечение.

В период наблюдения в основной группе умерло 40 больных и летальность составила 42,1%. В контрольной группе, в период наблюдения умерло 19 больных и летальность составила 20,9%.

Поскольку для заболеваний с малыми сроками наблюдения и высокой смертностью расчет летальности в процентах часто не отражает истинных показателей, дополнительно был проведен расчет летальности, как отношение числа умерших больных к суммарному сроку их наблюдения. С целью наиболее точного отражения истинной картины летальности, она была выражена в количестве умерших больных на 100 пациенто-лет наблюдения.

В основной группе умерло 40 больных и суммарный срок их наблюдения составил 40,8 лет. В пересчете на 100 пациенто-лет, летальность в основной

группе составила 98 на 100 пациенто-лет. В контрольной группе умерло 19 больных, а суммарный срок их наблюдения составил 23,8 лет. В пересчете на 100 пациенто-лет летальность в контрольной группе составила 80 на 100 пациенто-лет (табл. 4).

Графическое представление анализа выживаемости по методу Каплана – Майера приведено на рисунках 3а и 3. Количество больных на начало наблюдения принималось за 100%. Каждая «ступень» на кривой выживаемости отражает смерть пациента (рис. 3а), и после каждой смерти процент выживших больных на графике уменьшается. Знаками «плюс» на рисунке 3а отмечены цензурированные больные. Поскольку графическое изображение цензурированных больных затрудняет восприятие кривых выживаемости, в рисунке 3 они не отражены. На рисунках 3а и 3 по оси

Таблица 4. Летальность в основной и контрольной группах

| Периоды наблюдения в основной и контрольной группах | Количество умерших | | Суммарные сроки наблюдения умерших (в годах) | |
|---|--------------------|--------------------|--|--------------------|
| | основная группа | контрольная группа | основная группа | контрольная группа |
| Через 3 месяца | 4 | 1 | 1 | 0,25 |
| Через 6 месяцев | 6 | 2 | 3 | 1 |
| Через 9 месяцев | 9 | 2 | 6,8 | 1,5 |
| Через 12 месяцев | 4 | 2 | 4 | 2 |
| Через 15 месяцев | 7 | 5 | 8,8 | 6,3 |
| Через 18 месяцев | 3 | 1 | 4,5 | 1,5 |
| Через 21 месяцев | 5 | 3 | 8,8 | 5,3 |
| Через 24 месяца | 2 | 3 | 4 | 6 |
| Всего | 40 | 19 | 40,8 | 23,8 |

Таблица 5. Отдаленные метастазы, выявленные в процессе наблюдения в основной и контрольной группах

| Отдаленные метастазы | Основная группа | Контрольная группа |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Метастазы в легкие | 11 | 3 |
| Метастазы в печень | 11 | 5 |
| Метастазы в л/у шеи | 7 | 4 |
| Метастазы в забрюшинные лимфоузлы | 5 | 2 |
| Другие отдаленные метастазы | 5 | 2 |
| Итого | 39 | 16 |

Таблица 6. Летальность, отдаленные метастазы ЗНО среди пациентов основной и контрольной групп

| | Количество пациентов | Количество пациентов, с ВТЭО | Количество пациентов, с выявленными в период наблюдения отдаленными метастазами | Летальность | t- критерий Стьюдента |
|--------------------|----------------------|------------------------------|---|-------------|-----------------------|
| Основная группа | 95 | 95 | 39 | 42,1% | 3,6 |
| Контрольная группа | 91 | 14 | 16 | 20,8% | |



Рис. 4. У пациента Н. через 6 месяцев после завершения комбинированного лечения рака прямой кишки (Т3N1M0), выявлено: **А** – метастазы легкие (стрелки); **Б** – тромб в левом предсердии (стрелка); **С** – илеофemorальный тромбоз справа (на рисунке: тромбы в общей (1), наружной (2) и внутренней (3) подвздошной венах)

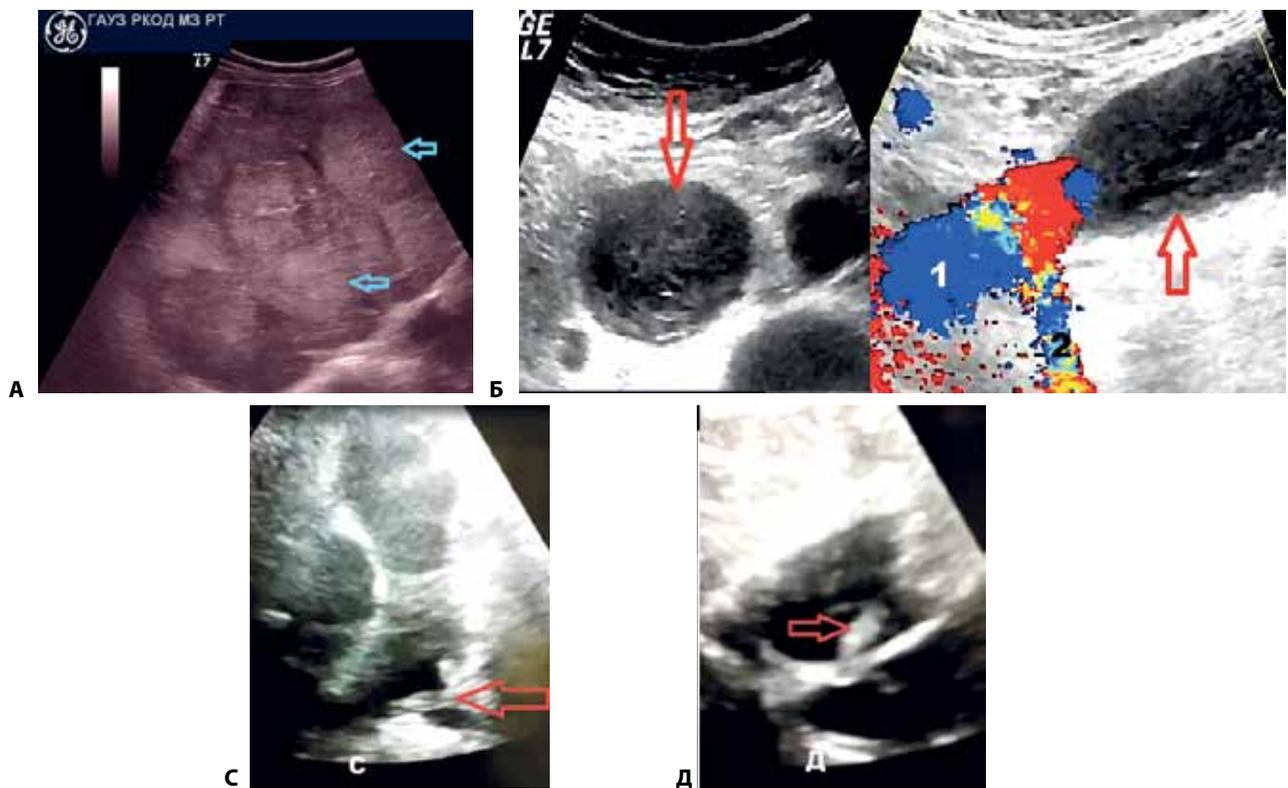


Рис. 5. У пациента С. через 9 месяцев после хирургического лечения рака поджелудочной железы (Т2N0M0), были выявлены: **А** – метастазы печень (стрелки); **Б** – тромбоз нижней полой вены, илеофemorальный тромбоз слева и тромбоз вен правой голени; на рисунке стрелками показаны тромбы в нижней полой вене в поперечном и продольном сечениях (цифра 1 – нижняя полая вена, цифра 2 – правая почечная вена); **С** – тромб в левой легочной артерии (стрелка); **Д** – тромб в левом предсердии – в области овального окна (стрелка)

X – продолжительность наблюдения, а по оси Y – доля выживших.

В течение двухлетнего наблюдения медиана выживаемости в обеих группах не была достигнута: 57,9% пациентов в основной группе и 79,1% пациентов в контрольной группе прожили более двух лет. Общая

двухлетняя выживаемость в основной группе составила 0,58 ($S(t)_{осн.гр.} = 0,96 * 0,93 * 0,89 * 0,95 * 0,90 * 0,95 * 0,92 * 0,96 = 0,58$). Общая двухлетняя выживаемость в контрольной группе составила 0,79 ($S(t)_{контр.гр.} = 0,99 * 0,98 * 0,98 * 0,98 * 0,94 * 0,99 * 0,96 * 0,96 = 0,79$). Следует отметить, что выживаемость является вероятност-

ным показателем и приводимые для обеих группы больных значения выживаемости являются наиболее вероятными, тогда как истинное значение выживаемости с вероятностью 95% находится в пределах доверительного интервала. Различия между основной и контрольной группами являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

В процессе наблюдения отдаленные метастазы были выявлены: в основной группе у 39 пациентов, в контрольной группе у 16 пациентов (табл. 5, рис. 4, 5).

Обсуждение, заключение

Имеется достоверное различие между основной и контрольными группами (табл. 6):

– Отдаленные метастазы ЗНО в основной группе были выявлены у 39 пациентов, а в контрольной группе у 16 пациентов;

– Летальность в основной группе составила 42,1%, а в контрольной группе летальность составила 20,8%.

ВТЭО в контрольной группе были выявлены в период наблюдения только у 14 (15%) больных. В основной группе венозные тромбоэмболические осложнения были у всех пациентов. В период двухлетнего диспансерного наблюдения летальность в основной группе была два раза выше, чем в контрольной группе. Отдаленные метастазы ЗНО у пациентов основной группы выявлялись 2,4 раза чаще, чем у пациентов контрольной группы.

Венозные тромбоэмболические осложнения связаны с прогрессированием злокачественных новообразований и плохой выживаемостью онкологических больных.

Выводы

1. Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов со злокачественными новообразованиями являются предиктором плохой выживаемости.

2. Имеется взаимосвязь между метастатическим прогрессированием злокачественных новообразований и венозными тромбоэмболическими осложнениями.

3. Венозные тромбоэмболические осложнения – это проявление прогрессирования рака и более агрессивного биологического поведения злокачественной опухоли.

4. Расширение диагностических мероприятий с целью поиска метастазов и рецидивов злокачествен-

ных новообразований среди онкологических больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями является целесообразным, оправданным и будет способствовать улучшению общей выживаемости.

Литература

1. Timp J.F. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis / J.F. Timp, S.K. Braekkan, H.H. Versteeg et al. // *Blood*. – 2013. – Vol. 122 (10). – P. 1712-23.
2. Gary T. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival / T. Gary, K. Belaj, K. Steidl et al. // *Br. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 107 (8). – P. 1244-8.
3. Evans C.E. Modelling pulmonary microthrombosis coupled to metastasis: distinct effects of thrombogenesis on tumorigenesis / C.E. Evans, A. Palazon, J. Sim et al. // *Biol. Open*. – 2017. – Vol. 6 (5). – P. 688-697.
4. Майбородин И.В. Особенности микроциркуляторных нарушений при экспериментальном флеботромбозе и локальной блокаде вены / И.В. Майбородин, В.В. Морозов, А.И. Шевела и др. // *Флебология*. – 2016. – Т. 10, №4. – С. 182-189.
5. Evans C.E. Diverse roles of cell-specific hypoxia-inducible factor 1 in cancer-associated hypercoagulation / C.E. Evans, P.O. Bendahl, M. Belting et al. // *Blood*. – 2016. – Vol. 127 (10). – P. 1355-60.
6. Guo P. Differential arrest and adhesion of tumor cells and microbeads in the microvasculature / P. Guo, B. Cai, M. Lei et al. // *Biomech. Model Mechanobiol*. – 2014. – Vol. 13 (3). – P. 537-50.
7. Sørensen H.T. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer / H.T. Sørensen, C. Sværke, D.K. Farkas et al. // *Eur. J. Cancer*. – 2012. – Vol. 48 (4). – P. 586-93.
8. Douketis J.D. The long-term risk of cancer in patients with a first episode of venous thromboembolism / J.D. Douketis, C. Gu, A. Piccoli et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 7 (4). – P. 546-51.
9. Хороненко В.Э. Тромбогеморрагические осложнения в онкохирургии / В.Э. Хороненко, П.А. Суворин, Н.А. Осипова и др. // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2015. – Т. 4, №2. – С. 76-80.
10. George B. Survival analysis and regression models / B. George, S. Seals, I. Aban // *J. Nucl. Cardiol*. – 2014. – Vol. 21 (4). – P. 686-94.

© С.З. Сафина, Г.К. Мухамедьярова, И.И. Хайруллин, 2018
УДК 616.594.14-084; 616-082.5; 616-082.8

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЛУБОКОЙ УПРАВЛЯЕМОЙ ГИПОТЕРМИИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АЛОПЕЦИИ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ

С.З. Сафина, Г.К. Мухамедьярова, И.И. Хайруллин

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, г. Казань

CHEMOTHERAPY-INDUCED HAIR LOSS PREVENTING SYSTEM APPROBATION RESULTS

S.Z. Safina, G.K. Mukhamediarova, I.I. Khayrullin

Tatarstan Cancer Center, Kazan

Мухамедьярова Гульнара Камиловна – старший ординатор отделения химиотерапии №3

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: (843) 525-73-37, +7-927-240-57-69, e-mail: mukhamediarova.gk@mail.ru

Mukhamediarova G.K. – senior resident of the chemotherapy department №3 of Tatarstan Cancer Center

29 SibirskiyTrakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel.: (843) 525-73-37, +7-927-240-57-69, e-mail: mukhamediarova.gk@mail.ru

Реферат

Введение. Алопеция является распространенным побочным эффектом цитостатической терапии, и одновременно психологическим фактором стресса у пациентов на этапе химиотерапии. Даже временная потеря волос оказывает негативное влияние на социальную активность, имидж тела пациентов и может стать причиной эмоциональных расстройств. Система для глубокой управляемой гипотермии волосистой части кожи головы в настоящее время является наиболее эффективным средством профилактики выпадения волос, связанного с проведением химиотерапии.

Материалы и методы. В отделении химиотерапии №3 Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ проведена апробация аппарата для профилактики алопеции при проведении химиотерапии Orbis II (Paxman Coolers LLC, Великобритания). За это период проведен 21 сеанс охлаждения кожи головы 11 пациенткам. Оценивались успешность, комфортность, переносимость, побочные эффекты процедуры.

Результаты. Средний уровень успеха составил 45,5%. По результатам опроса комфорт процедуры оценен в 8,7 баллов, уровень приемлемости – 91%.

Выводы. На основе полученных данных сделаны выводы о том, что методика охлаждения кожи головы во время проведения химиотерапии с использованием аппарата Orbis II позволила отсрочить время до развития алопеции II-III степени, повысить психологический комфорт от лечения, сохранить качество жизни и имидж пациентов.

Ключевые слова: алопеция при химиотерапии, профилактика алопеции, охлаждение кожи головы, аппарат Orbis.

Abstract. Chemotherapy-induced hair loss is widely recognised as one of the most traumatic side effects associated with cancer treatment. Even temporary hair loss has a negative impact on social activity, body image and can cause emotional disorders. At the present time the system for scalp hypothermia is the most effective way to prevent hair loss after chemotherapy.

From May to July 2017, the scalp cooling system to reduce chemotherapy-induced hair loss Orbis II (Paxman Coolers LLC, Great Britain) was tested in the Third chemotherapy department of Tatarstan Cancer Center. During this period were carried out 21 sessions of scalp cooling to 11 patients. Success, comfort, tolerability, side effects of the procedure were evaluated. The average level of success was 45.5%. According to the survey results, the comfort of the procedure is estimated at 8.7 points, the level of acceptability is 91%. The system for scalp hypothermia Orbis II allowed to delay the time until the development of alopecia grade II-III, increase the psychological comfort of treatment, preserve the quality of life and image of patients.

Key words: chemotherapy-induced hair loss, scalp cooling, Orbis system.

Введение

Алопеция (лысость, от др.-греч. ἀλωπεκία через лат. Alopecia — облысение, плешивость) – патологическое

выпадение волос, приводящее к их частичному или полному исчезновению в определенных областях головы или туловища [1]. Алопеция при химиотерапии – проявление токсического повреждения придатков

кожи при использовании некоторых противоопухолевых препаратов. Это осложнение возникает в результате подавления пролиферации эпителия волосяных фолликулов. Алопеция обратима, однако является тяжелой психологической травмой. Она закономерно сопровождается химиотерапией доксорубицином, эпирубицином, этопозидом, таксанами, иринотеканом и отмечается у 10-30% больных, получающих лечение циклофосфамидом, дактиномицином, митомицином, винбластином, винкристином, гемцитабином, цисплатином. Полное восстановление волосяного покрова головы происходит через 3-6 мес. после окончания химиотерапии [2].

Вероятность развития и степень алопеции различаются для химиопрепаратов разных групп. В таблице 1 представлены данные о развитии алопеции III-IV степени после применения различных комбинаций химиопрепаратов [3].

Таблица 1. Развитие алопеции III-IV в процессе химиотерапии

| Схема химиотерапии | Алопеция III-IV степени (% больных) |
|---|-------------------------------------|
| Паклитаксел + Доксорубицин | 92,0 |
| Паклитаксел + Навельбин | 66,0 |
| Доксорубицин + Навельбин + Циклофосфамид | 78,0 |
| 5-фторурацил + Доксорубицин + Циклофосфамид | 89,5 |

Даже временная потеря волос оказывает негативное влияние на социальную активность, ухудшает качество жизни, она тяжело переносится пациентом и может стать причиной эмоциональных расстройств. С психологической точки зрения, сложнее всего перенести облысение приходится женщинам, которые, в отличие от мужчин, более восприимчивы к серьезным изменениям в своей внешности [4].

Материал и методы

В период с мая по июль 2017 г. в условиях отделения химиотерапии №3 Республиканского клинического онкологического диспансера проходила апробация аппарата Orbis II, который был предоставлен компанией ООО «Вегман» 13.04.2017 г. За период проведения апробации проведен 21 сеанс охлаждения кожи головы 11 пациенткам на фоне проведения химиотерапии. Группа пациенток получала следующие режимы химиотерапии (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов по группам лечения

| Режим химиотерапии | Кол-во курсов | Кол-во пациентов |
|--|---------------|------------------|
| Паклитаксел + Карбоплатин | 5 | 4 |
| Цисплатин | 3 | 1 |
| Доксорубицин + Цисплатин + Циклофосфан | 3 | 1 |
| Гемцитабин + Цисплатин | 4 | 2 |
| Цисплатин + Фторурацил | 3 | 1 |
| Паклитаксел + Цисплатин | 3 | 1 |
| Всего | 21 | 11 |

На фоне лечения пациенткам проведено от 1 до 3-х сеансов охлаждения кожи головы с использованием аппарата Orbis II.

Цель – изучение эффективности и безопасности управляемой гипотермии скальпа для профилактики алопеции в процессе химиотерапии.

Оценивались следующие параметры:

- эффективность (степень потери волос по критериям CTC-NCIC) и успешность (насколько пациент нуждается покрывать голову или носить парик) процедуры;
- комфорт (10-бальная шкала) и приемлемость процедуры (100%-шкала);
- побочные эффекты;
- качество жизни.

Результаты

Эффективность процедуры и степень алопеции оценивалась перед каждым последующим курсом химиотерапии по критериям CTC-NCIC, результаты представлены в таблице 3.

Успех (насколько пациент нуждается покрывать голову или носить парик) зафиксирован в 27-64% случаев при среднем уровне успеха 45,5%.

Комфорт и приемлемость процедуры пациенты оценивали самостоятельно после каждой процедуры охлаждения, заполняя анкеты. Комфорт процедуры оценивался по 10-бальной шкале. По результатам опроса комфорт процедуры оценен в 8,7 баллов, уровень приемлемости – 91%. Лишь в 1 случае пациентка отказалась от проведения процедуры охлаждения в первые минуты из-за выраженного дискомфорта в связи с непереносимостью холода.

Таблица 3. Оценка степени алопеции после химиотерапии с использованием системы гипотермии

| Алопеция Gr0 (отсутствует потеря волос) | Алопеция GrI (легкое выпадение волос) | Алопеция GrII (выраженное или почти полное выпадение волос) | Алопеция GrIII (тотальное выпадение волос) |
|---|---|--|---|
| 27% (3) | 10% (1) – 3 курса 36% (4) – 1 курс | 54% (6), из них ½ очаговая ½ диффузная | после 1 процедуры отсутствовала |

Побочные эффекты зафиксированы в 3 случаях: 1 случай гипертермии (9%), 1 случай головной боли (9%), в 1 случае пациентка отмечала повышения общего уровня интоксикации химиотерапии при проведении процедуры охлаждения кожи головы.

Обсуждение

Охлаждение кожи головы как средство профилактики алопеции при химиотерапии исследовано в открытых нерандомизированных исследованиях по всему миру, в которых показана эффективность и хорошая переносимость процедуры. Система ORBIS II (Рахман Coolers LLC, Великобритания) для глубокой управляемой гипотермии волосистой части кожи головы является эффективным средством профилактики выпадения волос. В мире эксплуатируется более 1500 систем ORBIS II. Крупное исследование под руководством Massey S.M., 2004 г. показало следующие результаты при использовании системы ORBIS: уровень успеха процедуры составил 89% (алопеция 0), 54% (алопеция 1), 87% (алопеция 2) на фоне антрациклиновой химиотерапии; комфорт процедуры составил 80%, уровень приемлемости зарегистрирован как 100%, побочные эффекты зафиксированы в 5%. Данная система широко применяется в лечебных учреждениях онкологического профиля на территории Российской Федерации в ведущих онкологических клиниках.

Полученный нами уровень успеха ниже, чем данные нерандомизированных исследований. При анализе причин неуспеха мы пришли к выводу, что случаи очаговой алопеции II степени были связаны с нарушением плотности прилегания шлема в процессе прове-

дения длительных инфузий, когда пациентки длительно находились в горизонтальном положении.

Пациентки, у которых имелся успех от проведения процедуры профилактики алопеции, отмечали, что они сохранили социальную активность, испытывали психологический комфорт, сохранили имидж, качество их жизни не снижалось.

Вывод

Таким образом, методика охлаждения кожи головы во время проведения химиотерапии с целью профилактики алопеции с использованием аппарата Orbis II позволила отсрочить время до развития алопеции II-III степени, повысить психологический комфорт от лечения, сохранить имидж пациентов и приемлемый уровень качества жизни.

Литература

1. URL: <https://ru.wikipedia.org> 29 ноября 2017 (дата последнего посещения)
2. Токсическое действие на кожу и ее придатки // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – 4-е изд., расш. и доп. – М.: Практическая медицина, 2018. – С. 603.
3. URL: <https://seahair.ru/vosstanovlenie-voles/alopeciya-neminuemyj-pobochnyj-effekt-ximioterapii.html> 03.12.2017 (дата последнего посещения)
4. Medical treatment // Oxford Handbook of the Psychology of Appearance / Nichola Rumsey, Diana Harcourt. – OUP Oxford, 2012. – P. 426-427.

© Г.А. Усманова, Э.Ф. Зайнутдинова, Г.З. Шайхразиева, 2018
УДК 616.65, 616.35-07 (470.41)

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПО ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОМУ АНТИГЕНУ И СКРЫТОЙ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Г.А. Усманова, Э.Ф. Зайнутдинова, Г.З. Шайхразиева

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

CANCER SCREENING FOR PROSTATESPECIFIC ANTIGEN AND OCCULT BLOOD IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

G.A. Usmanova, E.F. Zaynutdinova, G.Z. Shaykhrazieva

Tatarstan Cancer Center, Kazan

Усманова Гузель Абубакировна – заведующая Клинико-диагностической лабораторией ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 519-26-94, e-mail: RKOD.ImmLab@tatar.ru

Usmanova G.A. – head of Clinical diagnostic laboratory of the Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel. (843) 519-26-94, e-mail: RKOD.ImmLab@tatar.ru

Реферат. Целью исследования является проведение и анализ результатов онкоскрининга рака предстательной железы и колоректального рака.

Были проанализированы иммунологическим методом уровень общего ПСА, позволяющего выявить рак предстательной железы у мужчин и уровень скрытой крови у мужчин и женщин, позволяющий выявить колоректальный рак на ранних стадиях у населения Республики Татарстан в 44 районах в 2016 году.

В процессе диагностики в ходе диспансеризации в 2016 году на базе ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» было обследовано 31334 пациента на уровень общего ПСА и 61448 пациентов на уровень СК. Анализируя полученные данные за 2014-2016 гг. видно, что процент патологии в ходе обследования составил от 8,5-10,5 процентов, что неуклонно свидетельствует об увеличении раннего выявления рака предстательной железы и прямой кишки.

Для более полного охвата населения требуется усилить работу по информированности населения о необходимости раннего выявления ЗНО.

Для минимизации несоответствий на внелабораторном преаналитическом этапе проводить дополнительную работу по обучению медицинского персонала правилам забора, транспортировки и оформления биологического материала в медицинских организациях.

Ключевые слова: диспансеризация, онкоскрининг по раку предстательной железы, онкоскрининг по раку прямой кишки, простатоспецифический антиген, скрытая кровь.

Abstract. The aim of the study is to conduct and analyze the results of oncoscreening prostate cancer and colorectal cancer.

The immunological method was used to analyze the level of the common PSA, which allows to detect prostate cancer in men and the level of hidden blood in men and women, which allows to detect colorectal cancer in the early stages in the population of the Republic of Tatarstan in 44 districts in 2016.

In the process of diagnosis during the clinical examination in 2016 on the basis of Tatarstan Cancer Center were examined 31334 patient to the level of total PSA and 61448 patient to the level of the HB. Analyzing the data obtained for 2014-2016, it is evident that the percentage of pathology during the examination ranged from 8.5-10.5 percent, which steadily indicates an increase in early detection of prostate and rectum cancer.

In order to reach the population more fully, there is a need to increase public awareness of the need for early detection of malignant neoplasm.

To minimize discrepancies at the field-pre-analytical phase to do extra work on the training of medical staff on rules of collection, transportation and processing of biological material in health care organizations.

Key words: prophylactic medical examination, oncoming in prostate cancer, oncoming for colon cancer, prostatic specific antigen, occult blood.

Введение

Диспансеризация представляет собой комплекс мероприятий, включающий в себя профилактический медицинский осмотр и дополнительные методы обследований, проводимых в целях оценки состояния здоровья (включая определение группы здоровья и группы диспансерного наблюдения) и осуществляемых в отношении определенных групп населения в соответствии с законодательством Российской Федерации [1].

Первый этап диспансеризации (скрининг) проводится с целью выявления у граждан признаков хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска их развития, потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, а также определения медицинских показаний к выполнению дополнительных обследований и осмотров врачами-специалистами для уточнения диагноза заболевания (состояния) на втором этапе диспансеризации [2].

Рак считают одним из наиболее тяжелых заболеваний человека, и в среднем от него страдает каждый третий мужчина и каждая четвертая женщина [3]. Текущий прогноз заболеваемости раком неутешительный: число заболевших к 2030 г. повысится до 22,2 млн в год. Однако для некоторых видов рака прогнозируется снижение заболеваемости, среди них рак шейки матки и желудка, для других (рак молочной железы – РМЖ), рак предстательной железы (РПЖ), колоректальный рак (КРР)) прогнозируется устойчивый рост [4].

На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) и колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих локализаций в структуре общих онкологических заболеваний. Это является одной из причин исследований РПЖ и КРР в ходе диспансеризации. В качестве диагностических маркеров применяются общий ПСА и тест на СК, которые являются самыми распространенными методами диагностики. Ценность диагностики ПСА заключается в его простоте и значимости: стоимость анализа на ПСА небольшая, получение результата возможно в течение 1-2 дней. Значение же этого исследования очень существенно. С одной стороны, активное внедрение программ, направленных на скрининг РПЖ, основанный на определении уровня ПСА ведет к увеличению процента заболеваний на ранней стадии онкологического процесса и уменьшению метастатических случаев заболевания. С другой стороны, скрининг РПЖ, основанный на определении уровня ПСА в сыворотке крови,

является высокочувствительным, но, к сожалению, не специфичным методом диагностики. В популяции мужчин, старше 40 лет, имеющих повышенный уровень ПСА крови, в среднем, лишь у каждого пятого будет диагностирован РПЖ.

Самым популярным методом ранней диагностики кишечных опухолей и полипов является анализ кала на скрытую кровь. Особенно важно определение СК при диагностике рака толстой кишки, поскольку именно при опухолях в данном отделе кишечника скрытое кровотечение начинается на самых ранних стадиях. Это простой и относительно недорогой и абсолютно безболезненный анализ, поэтому он быстро завоевал популярность в качестве скрининга колоректального рака в государственных программах диспансеризации во многих странах. Иммунохимический тест на СК является более специфичным, чем химический метод, поскольку реакция проводится реакция проводится на определение молекул именно человеческого гемоглобина и его производных.

Однако положительная реакция кала на скрытую кровь означает, что у человека имеются болезни желудочно-кишечного тракта, вызывающие нарушение целостности слизистой, когда в просвет желудка или кишки выделяется небольшое количество крови. Это может происходить при язве желудка или двенадцатиперстной кишки, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, полипах, инвазиях гельминтами. Так как опухоли, первичные и метастатические, вызывают поражения слизистой ЖКТ даже при незначительных размерах, исследование используется на первом этапе выявления опухолей ЖКТ. Кровь в кале может обнаруживаться и при носовых кровотечениях, кровотечениях из десен и глотки, у больных с варикозно-расширенными венами пищевода, эрозивным эзофагитом, при геморрое и других заболеваниях, так что необходимо обязательно учитывать это при оценке результатов анализа.

Проблема диагностики РПЖ имеет на сегодняшний день особую актуальность и практическую значимость ввиду неуклонного роста заболеваемости и смертности от данной патологии [5].

Заболеваемость злокачественными новообразованиями предстательной железы в последние годы неуклонно растет, занимая к 2015 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения 2 место (12,2 %) после опухолей трахеи или бронхолегочного аппарата в России, в Поволжском федеральном округе 1 место [6]. В России на его долю приходится около 6% всех злокачественных

опухолей. Более того, согласно данным государственной медицинской статистики, распространенность РПЖ неуклонно растет – с 47,8 на 100 тыс. населения в 2006 г. до 128,1 на 100 тыс. населения в 2015 г. и 138,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. Этот всплеск, наблюдающийся в нашей стране уже более 10 лет, можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, в России намного позже, чем, например, в развитых странах Запада, состоялось повсеместное внедрение системы своевременного выявления РПЖ с обязательным определением белка – простатического специфического антигена. В результате, зачастую с опозданием диагностируется рак у больных, у которых могли бы обнаружить его на несколько лет раньше. Об этом свидетельствует тот факт, что почти половина мужчин в момент выявления РПЖ уже имеют местнораспространенную или даже метастатическую форму заболевания. В структуре смертности мужского населения России РПЖ за последние годы вышел на 3-е место после рака легкого и желудка [7].

В мире РПЖ занимает 3-4 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями, ежегодно регистрируется более 600 000 новых случаев этого заболевания. В США РПЖ находится на первом месте по заболеваемости, и на 2 месте – в структуре смертности. В Европе РПЖ занимает 1-2 места в структуре заболеваемости.

Уровень смертности от рака предстательной железы в России не имеет четкой региональной картины. Поэтому в одном регионе участки с низкой смертностью могут сочетаться с областями с высокой смертностью.

Основной причиной повышенной смертности от рака в России является поздняя диагностика.

Колоректальный рак (КРР) – один из наиболее распространенных видов рака в мире. Подтверждено, что скрининговые процедуры, направленные на своевременное выявление КРР, существенно снижают смертность.

Широко используются в качестве скрининговых процедур колоноскопия и анализ кала на скрытую кровь (СК). Исследования последних 10 лет выявили ряд генетических и эпигенетических маркеров, потенциально позволяющих определять пациентов с КРР в ранних стадиях развития заболевания. Рак прямой кишки (РПК) занимает третье по распространенности место среди мужчин после рака легкого и РПЖ; у женщин его распространенность уступает только РМЖ. Примерно 10% смертельных исходов приходится на РПК [8].

Ежегодно в мире регистрируется более полумиллиона случаев заболевания раком толстой и прямой кишки и заболеваемость им увеличивается с течением последних десятилетий. Наибольшая заболеваемость отмечается в США, Канаде, странах Западной Европы и России. Менее выражен рост заболеваемости в странах Азии и Африки. Наиболее неблагоприятная ситуация по смертности от рака колоректальной локализации отмечается в северо-западных регионах России, а также в южной части Урала. Лучшее по показателям смертности от колоректальных опухолей обстоят дела на Алтае, в Якутии и в Республике Тыва.

По приказу МЗ РТ №1123 от 24 июня 2013 г. и методическим рекомендациям, утвержденными МЗ РФ от 01.02.2013 №14-1.10.2-568 необходимо использовать стандартизацию методов исследования в рамках первого этапа диспансеризации [9, 10].

Целью исследования является проведение и анализ результатов онкоскрининга рака предстательной железы и колоректального рака.

Материал и методы

На основании приказа МЗ РТ от 20 января 2016 г. №54 «О распределении контингента лиц из числа определенных групп взрослого населения РТ, подлежащих диспансеризации в 2016 году» нами были проанализированы данные лиц, прошедших диспансеризацию в 44 районах Республики Татарстан [11]. Исследование было проведено в условиях ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» в период с 11.01.2016-30.12.2016.

Возраст пациентов, подлежащих онкоскринингу в ходе диспансеризации по ПСА, варьировал от 51-84 года (медиана 67 лет), по СК – с 45-75 года (медиана 60 лет).

По месту жительства пациенты разделены следующим образом (табл. 1).

Процесс работы заключался в анализе крови на специфический маркер общий ПСА, позволяющий выявить РПЖ на ранних стадиях у мужчин и анализ кала на СК у мужчин и женщин, позволяющий выявить РПК на ранних стадиях.

Для оценки онкоскрининга в ходе диспансеризации на общий ПСА и СК использовались количественные иммунологические методы.

Для определения уровня простатспецифического антигена использовался иммунохемилюминесцентный анализ количественного определения в крови доступных фракций вещества, входящего в состав се-

Таблица 1. Распределение населения РТ, обследованного по онкоскринингу, в ходе ДОГВН в 2016 году в абсолютных числах и %

| Медицинские организации | ПСА | | СК | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|------|
| | Количество обследованных | | Количество обследованных | |
| | Абсол. числ. | % | Абсол. числ. | % |
| Алексеевский | 522 | 1,67 | 1062 | 1,71 |
| Алькеевский | 639 | 2,04 | 1450 | 2,35 |
| Апастовский | 735 | 2,35 | 1034 | 1,67 |
| Азнакаевский | 1050 | 3,35 | 2440 | 3,98 |
| Аксубаевский | 551 | 1,76 | 1445 | 2,35 |
| Арский | 20 | 0,063 | 187 | 0,32 |
| Атнинский | 551 | 1,58 | 1411 | 2,28 |
| Альметьевский (Пол-ка №3) | 708 | 2,27 | 1707 | 2,76 |
| ОАО «Татнефть», Альметьевск | 238 | 0,76 | 623 | 1,02 |
| Альметьевский (ЦРБ) | 1103 | 3,52 | 2247 | 3,65 |
| Бавлинский | 1 116 | 3,56 | 3075 | 4,96 |
| Балтасинский | 962 | 3,07 | 1951 | 3,16 |
| Буинский | 937 | 2,99 | 1729 | 2,82 |
| Бугульминский ЦРБ | 1663 | 5,31 | 2643 | 4,27 |
| Бугульминский Узловая пол-ка РЖД | 148 | 0,47 | 295 | 0,48 |
| Высокогорский | 190 | 0,61 | 210 | 0,36 |
| Вехний Услон | 367 | 1,17 | 845 | 1,37 |
| Дрожжановский | 520 | 1,66 | 128 | 0,21 |
| Елабужская ЦРБ | 997 | 3,19 | | |
| Заинский | 986 | 3,15 | 2085 | 3,38 |
| Зеленодольский ЦРБ | 2 693 | 8,59 | 4001 | 6,54 |
| Кайбицкое ЦРБ | 474 | 1,51 | 124 | 0,22 |
| Камско-Устьинский | 388 | 1,24 | 362 | 0,61 |
| Камские Поляны (Нижнекамск) | 575 | 1,85 | 1168 | 1,9 |
| Кукморский | 1192 | 3,80 | 2846 | 4,67 |
| Лаишево | 530 | 1,69 | 2026 | 3,3 |
| Лениногорский | 1 578 | 5,04 | 3304 | 5,34 |
| Мамадышский | 937 | 2,99 | 2358 | 3,87 |
| Новошешминский | 597 | 1,91 | 1386 | 2,25 |
| Нурлатский | 643 | 2,05 | 1232 | 2,02 |
| Нижн-к Чулпан Мед | 50 | 0,16 | 172 | 0,28 |
| Нижн-к КЦ Семейной медицины | 20 | 0,07 | 59 | 0,01 |
| Нижнекамск Спасение | 621 | 1,98 | 466 | 0,75 |
| Пол. №11 г. Казань | 13 | 0,05 | | |
| Пестречинский | 649 | 2,07 | 1313 | 2,13 |

| | | | | |
|------------------|-------|------|-------|------|
| Рыбно-Слободской | 1 128 | 3,60 | 2003 | 3,28 |
| Сабинский | 716 | 2,29 | 1046 | 1,74 |
| Сармановский | 919 | 2,91 | 2999 | 4,9 |
| Спасский | 572 | 1,83 | 1379 | 2,24 |
| Тюлячинский | 484 | 1,54 | 1034 | 1,67 |
| Тетюшский | 564 | 1,81 | 804 | 1,34 |
| Урусский | 403 | 1,29 | 676 | 1,15 |
| Черемшанский | 682 | 2,18 | 1819 | 2,94 |
| Чистополь ЦРБ | 830 | 2,65 | 2091 | 3,4 |
| Чистополь «ФБУЗ» | 73 | 0,24 | 213 | 0,35 |
| Итого | 31334 | 100 | 61448 | 100 |

крета предстательной железы, – сериновой протеазы. Исследования проводились на анализаторе Architect 2000 фирмы Abbot. Простатспецифический антиген является лабораторным маркером состояния ткани предстательной железы. Референсные значения: 0-4 нг/мл.

При онкоскрининге колоректального рака использовалась скрытая кровь в кале (метод FOB Gold) – количественный иммунохимический метод (иммунотурбодиметрический) определения гемоглобина в кале, который позволяет диагностировать незначительное скрытое кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Исследования проводились на анализаторе Architect 8000 фирмы Abbot. Референсные значения: 0-50 нг/мл [12].

Результаты и обсуждения

В процессе диагностики в ходе диспансеризации в 2016 году на базе ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» было обследовано 31 334 пациента на уровень ПСА и 61 448 пациента на уровень СК, что в 3 раза превышает количество обследованных в 2014-2015 гг. по ПСА и в 2-4 раза в 2014-2015 гг. по СК (табл. 2).

Увеличение количества выполненных в лаборатории анализов по программе дополнительной диспансеризации определенных групп взрослого населения (ДОГВН) связано с развитием мероприятий по совершенствованию системы диспансеризации населения, более тщательном наблюдении и упоре на раннюю диагностику злокачественных новообразований в целях предупреждения развития и снижении заболеваемости.

В ходе диспансеризации в 2016 году было обследовано 31 334 пациента на уровень ПСА и 61 448 пациентов на уровень СК. Из них 2669 имело повышен-

ные значения по ПСА и 5117 по СК. Таким образом, процент патологии из общего числа обследуемых на ПСА составил 8,51% и 8,32 % на СК. Анализируя полученные данные за 2014-2016 гг., хотелось бы отметить, что процент патологии в ходе обследования в 2014-2016 гг. составил от 8,5-10,5 процентов, что неуклонно свидетельствует о необходимости проведения работы по диспансеризации взрослого населения.

Следует учитывать, что анализ крови на ПСА служит всего лишь индикатором возможного присутствия рака простаты. В ситуации, когда имеются некоторые патологии предстательной железы и ее масса увеличивается, синтез ПСА повышается и его концентрация в крови увеличивается. Такие патологии как аденома и ишемия простаты, воспаления и простатит являются причинами увеличения ПСА. Повышенные данные свидетельствуют о проблемах в этой области не всегда связанных с онкопатологией и позволяют своевременно выявить факторы риска, уберечь от развития хронических заболеваний.

Также следует принимать во внимание, что в случае развития опухолевых процессов общий уровень ПСА может быть как повышен, так и не изменяться вообще. При низкодифференцируемом РПЖ этот маркер может оказаться неинформативным. Полученные результаты широкомасштабных клинических исследований демонстрируют, что ПСА является не только ценным маркером РПЖ, но и хорошим предиктором прогрессирования доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Также при оценке результатов анализа необходимо обязательно учитывать, что положительная реакция кала на скрытую кровь означает, что у человека имеются болезни желудочно-кишечного тракта, вызывающие нарушение целостности слизистой, когда в просвет желудка или кишки выделяется небольшое

Таблица 2. Количество выявленных патологических результатов исследований на ПСА и СК за 2014-2016 гг. в абсолютных числах и процентах

| Виды исследований | 2014 год | | | 2015 год | | | 2016 год | | |
|-------------------|----------|-----------------------|-------|----------|-----------------------|-------|----------|-----------------------|------|
| | Всего | Из них патологических | | Всего | Из них патологических | | Всего | Из них патологических | |
| | | абс. | % | | абс. | % | | абс. | % |
| ПСА | 10049 | 1003 | 9,98 | 9177 | 956 | 10,41 | 31334 | 2669 | 8,51 |
| СК | 12640 | 1314 | 10,39 | 26179 | 2325 | 8,81 | 61448 | 5117 | 8,32 |

Таблица 3. Выявляемость ЗНО по 2 локализациям при диспансеризации в РТ в 2014-2016 гг

| Локализация | Выявлено ЗНО при диспансеризации | | | |
|-----------------------|----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | Целевые показатели | 2014 г. | 2015 г. | 2016 г. |
| Предстательная железа | 0,55% | 399 (0,47%) | 291 (0,34%) | 293 (0,38%) |
| Толстая кишка | 0,2% | 93 (0,037%) | 110 (0,044%) | 154 (0,075%) |

количество крови, что является индикатором РПЖ. Это также может происходить при язве желудка или двенадцатиперстной кишки, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, полипах, инвазиях гельминтами.

Анализируя полученные данные (рис. 1, 2) видно, что наименьший процент выявленной патологии наблюдается в таких районах как Кайбицкая ЦРБ (по СК – 3,23%) и в Нижнекамском районе (по ПСА – 4,18%), а также видно, что наибольший процент выявленной патологии наблюдается в таких районах как Арский (по ПСА – 20,0%, по СК – 20,32%), Высокогорский (по ПСА – 13,15%, по СК – 19,52%). На наш взгляд, это связано с тем, что в таких районах осуществляется правильный и полный забор биологического материала, соблюдаются условия транспортировки, хранения и наблюдается высокая активность населения к прохождению диспансеризации, а также правильная организация труда на местах медицинских работников.

В 2016 г. для проведения онкоскрининга в ходе ДОГВН на базе ГАУЗ РКОД МЗ РТ по принципу зональности были прикреплены районы таких регионов РТ как юго-восточный, северо-восточный, арский, юго-западный.

При проведении онкоскрининга в ходе диспансеризации по ПСА и СК в данных регионах Республики Татарстан выявили патологии (рис. 3):

- в юго-восточном регионе по ПСА – 1260, по СК – 2648;
- в северо-восточном регионе по ПСА – 345, по СК – 607;
- в арском регионе по ПСА – 597, по СК – 1233 патологии;

- юго-западном регионе по ПСА – 466, по СК – 724 патологии.

Исходя из этих данных, мы видим, что на юго-восточном регионе Татарстана процент выявляемости патологии по ПСА (8,9%) выше, чем в остальных, а на северо-восточном регионе процент выявляемости патологии по СК (9,3%) выше, чем в трех остальных регионах.

Анализируя данные, полученные при выявлении ЗНО в ходе ДОГВН за 2014-2016 гг., можно прийти к выводу, что целевые показатели не достигнуты.

На наш взгляд, это объясняется рядом причин:

1. Недостаточная информированность широких слоев населения о необходимости раннего выявления ЗНО, не обеспечен максимальный охват населения силами первично-амбулаторной сети (проведение просветительных мероприятий на рабочих местах и образовательных учреждений).

2. Недостаточная ответственность граждан за состояние своего здоровья.

3. Отсутствует активное привлечение населения и мотивация к прохождению диспансеризации.

4. Низкая явка населения по причине слабой организации процесса диспансеризации на местах, а также незаинтересованности работодателей.

5. В ряде случаев имеет место нарушение забора, транспортировки и оформления биологического материала медицинскими работниками.

На преаналитическом внутрилабораторном этапе выявлено 0,5% проб, не соответствующих требованиям подготовки биологического материала, к которым относятся: некачественный биологический материал,

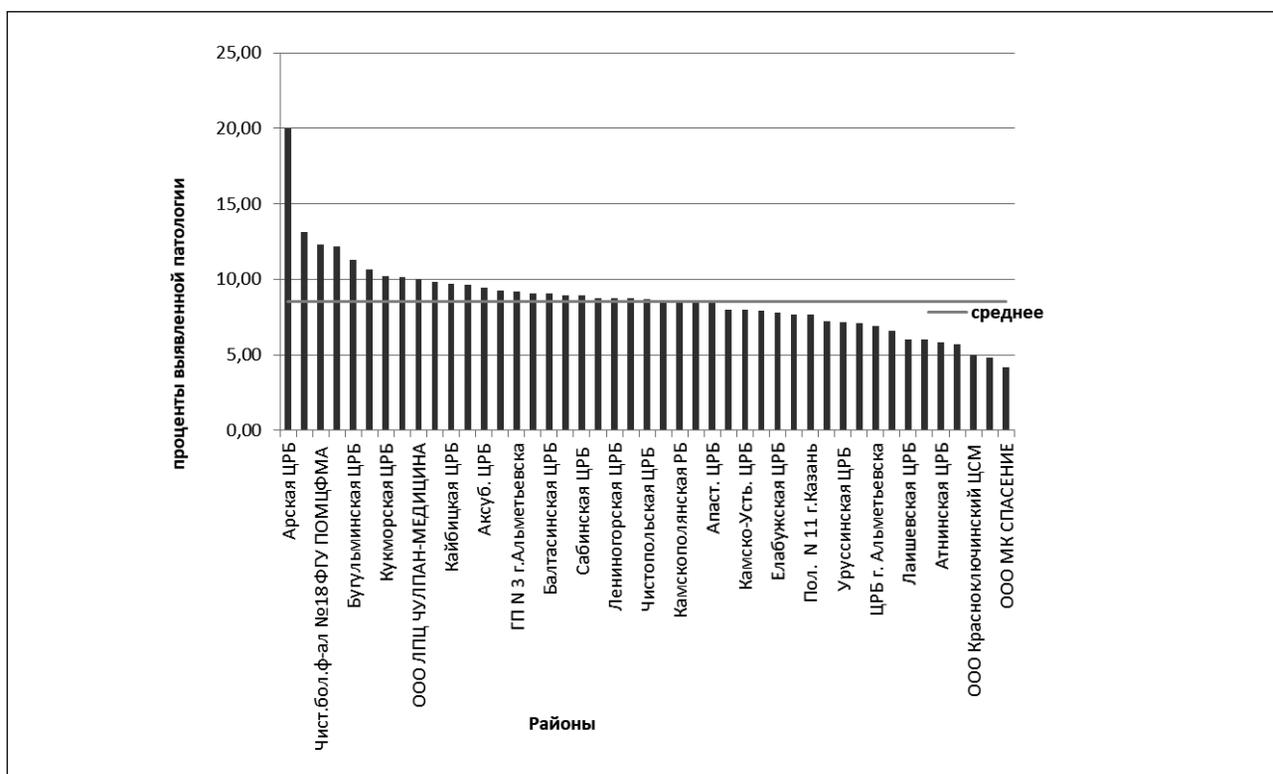


Рис. 1. Выявленные патологические результаты исследований при онкоскрининге в ходе ДОГВН по ПСА 2016 г.

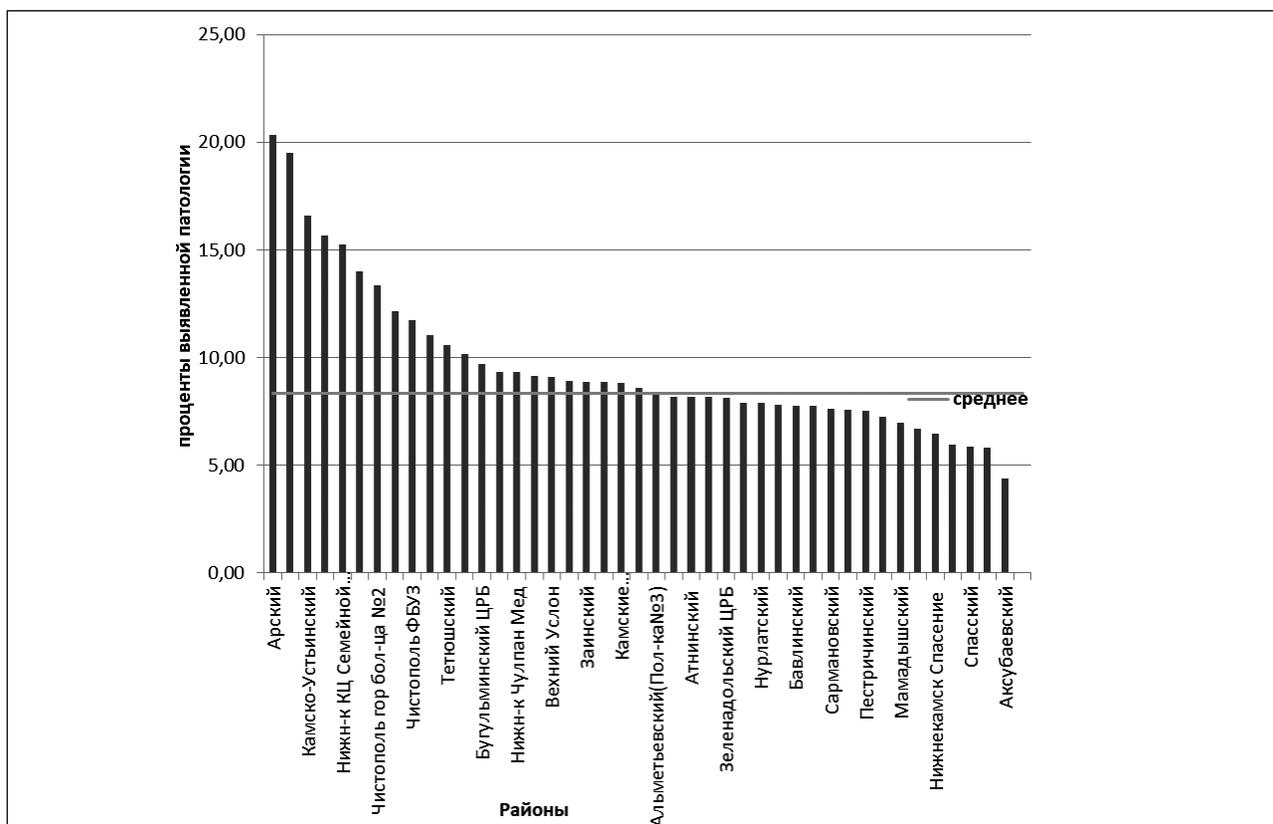


Рис. 2. Выявленные патологические результаты исследований при онкоскрининге в ходе ДОГВН по СК 2016 г.

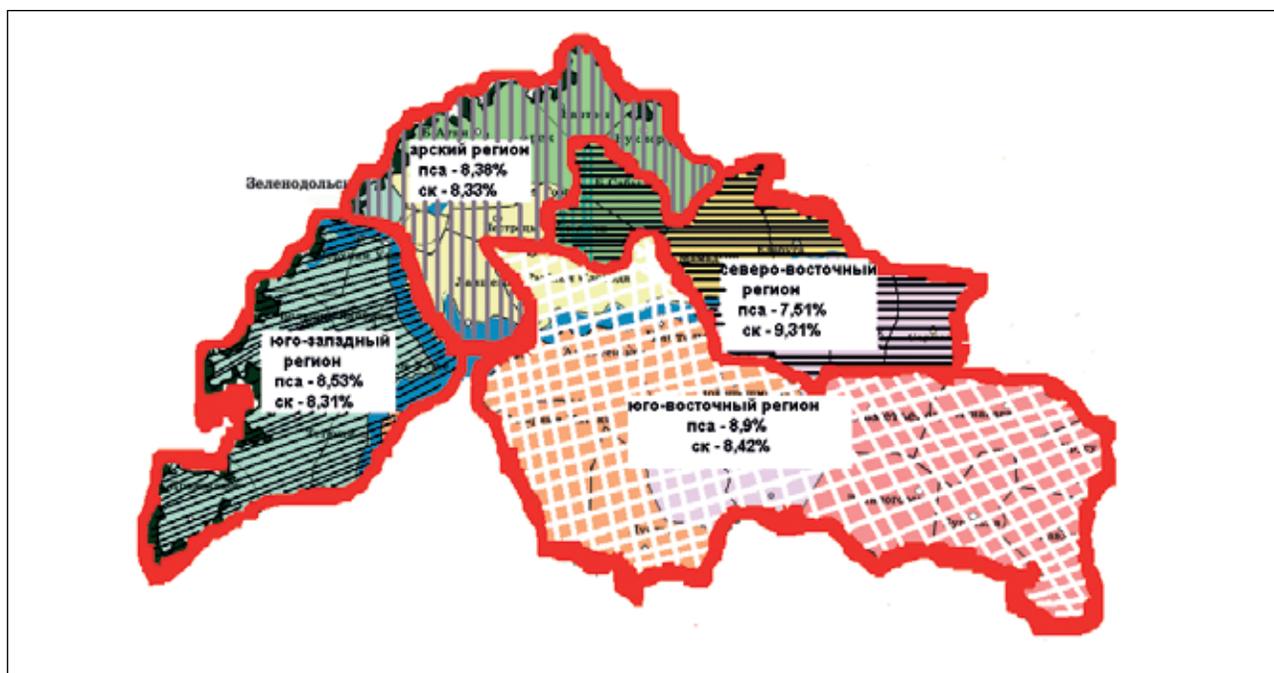


Рис. 3. Выявленные патологические результаты в 4 регионах РТ

пациент проходит исследование повторно, согласно приказа [11] не подлежит диспансеризации по возрасту.

Одной из задач программы ДОГВН является эффективность – выявление максимально возможного количества случаев ЗНО на ранних стадиях.

Всего за 2014-2016 гг. в рамках отраслевой программы ДОГВН выявлено 983 случая рака предстательной железы и 357 случая рака толстой кишки.

Изучение вопроса своевременной диагностики злокачественных новообразований показало необходимость проведения скрининга, основной задачей которых является выявление признаков заболевания до появления симптомов болезни.

Выводы

1. Для более полного охвата населения требуется усилить работу по информированности населения о необходимости раннего выявления ЗНО.

2. Для минимизации несоответствий на внелабораторном преаналитическом этапе проводить дополнительную работу по обучению медицинского персонала правилам забора, транспортировки и оформления биологического материала в медицинских организациях.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы заявляют о финансировании при проведении исследования за счет средств Фонда Обязательного Медицинского Страхования [13].

Литература

1. Федеральный закон, статья 46 от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N 48, ст. 6724; 2013, N 48, ст. 6165; 2016, N 27, ст. 4219).
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. N 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (с изменениями и дополнениями на 9 декабря 2016 года).
3. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. – 2011. – 61. – P. 212-6.

4. Bray F., Jemal A., Grey N., Ferlay J., Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study // *Lancet Oncol.* – 2012. – 13. – P. 790-801.
5. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2010. — №1. — С. 4-10.
6. Электронный ресурс: Официальный сайт Wiley online library (URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004720.pub3/abstract.05.10.2017>).
7. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: ФГБУ «МНИОИ им П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. — 235 с.
8. Vinefa G., Rodriguez-Moranta F., Teule A., Medina-Nayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – 20. – P. 6786-808.
9. Методические рекомендации, утвержденные МЗ РФ от 01.02.2013 №14-1.10.2-568 «Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения».
10. Приказ МЗ РТ №1123 от 24 июня 2013 г «О совершенствовании работы по раннему выявлению онкологических заболеваний».
11. Приказ МЗ РТ №54 от 20 января 2016 г. «О распределении контингента лиц из числа определенных групп взрослого населения РТ, подлежащих диспансеризации в 2016 году».
12. Электронный ресурс: Официальный сайт *sentineldiagnostics* (URL: <http://www.sentineldiagnostics.com> 15.01.2018).
13. Электронный ресурс: Официальный сайт ТФОМС Республики Татарстан (URL: <http://www.fomsrt.ru> 15.12.2017).

© А.А. Валиев, И.Р. Аглуллин, З.М. Тойчув, Р.Ш. Кутдусов, Б.И. Гатауллин, А.К. Игламов, А.Д. Хазиев, 2018
УДК 616.33-006.6-089 (470.41)

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ АССИСТИРОВАННОЙ ГАСТРЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

А.А. Валиев¹, И.Р. Аглуллин^{1,2}, З.М. Тойчув¹, Р.Ш. Кутдусов¹, Б.И. Гатауллин¹,
А.К. Игламов¹, А.Д. Хазиев¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань

THE FIRST EXPERIENCE OF VIDEO LAPAROSCOPIC ASSISTED GASTRECTOMY IN THE TREATMENT OF STOMACH CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

A.A. Valiev¹, I.R. Agullin^{1,2}, Z.M. Toychuev¹, R.Sh. Kutdusov¹, B.I. Gataullin¹, A.K. Iglamov¹,
A.D. Khaziev¹

¹Tatarstan Cancer Center, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Валиев Амир Абулкарямович – кандидат медицинских наук, врач онкологического отделения №3 (абдоминальное) ГАУЗ «Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: (843) 519-27-39, +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru

Valiev A.A. – Cand. Med. Sc, doctor of oncology department №3 (abdominal) of the of the Tatarstan Cancer Center 29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel.: (843) 519-27-39, +7-962-553-31-07, e-mail: bulatg@list.ru

Реферат. Данный клинический случай представляет пример успешного применения лапароскопической гастрэктомии с интракорпоральным формированием эзофагоэноанастомоза, лимфодиссекцией D2 при хирургическом лечении рака желудка рТ3N2M0 IIIA стадии. Проведение лапароскопических гастрэктомий и резекций желудка с D2 лимфодиссекцией является технически выполнимым вмешательством, при этом достигается необходимая радикальность и хороший косметический результат, что также является немаловажным аспектом для пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, лапароскопическая гастрэктомия, лимфодиссекция D2.

Abstract. This clinical case represents an example of successful application of the technical aspects of laparoscopic gastrectomy with intracorporeal formation of esophagojeunoanastomosis, lymphodissection of D2 in the surgical treatment of stomach cancer рТ3N2M0 IIIA stage. Conducting laparoscopic gastrectomy and resection of the stomach with D2 lymphodissection is a technically feasible intervention, while achieving the necessary radicality and good cosmetic result, which is an important aspect for patients.

Key words: gastric cancer, laparoscopic gastrectomy, lymphadissection D2.

Введение

Лапароскопические операции при раке желудка пока не являются общепринятым стандартом хирургического лечения, несмотря на то, что первая лапароскопически ассистированная резекция желудка была выполнена в Японии S. Kitano еще в 1991 г. [1].

Тем не менее к более широкому применению лапароскопических методик для лечения больных ра-

ком желудка наталкивают полученные в последнее время достаточные доказательства их безопасности и эффективности практически во всех ведущих клиниках мира. Промежуточный анализ 179 лапароскопических гастрэктомий и 161 открытой гастрэктомии из крупнейшего рандомизированного клинического исследования лечения пациентов с раком желудка в ранних стадиях, включающего 1416 участников, выявил сходные результаты лечения [2]. При лапаро-

скопических оперативных вмешательствах отмечено: меньший объем кровопотери, уменьшение послеоперационной боли, скорейшее восстановление и уменьшение длительности пребывания в стационаре по сравнению с открытыми способами оперативных вмешательств [3].

В данной статье мы представляем технические аспекты полностью выполненной лапароскопической гастрэктомии с лимфодиссекцией D2, с интракорпоральным формированием эзофагоэноанастомоза.

Клинический пример

Пациент Н., 51 год, госпитализирован в онкологическое отделение №3 (абдоминальное) ГАУЗ РКОД МЗ РТ 11.09.2017 в плановом порядке. Из анамнеза, в течение последних 6-ти месяцев отмечает дискомфорт в эпигастральной области. Перед госпитализацией пациенту была проведена гастроскопия с прицельной биопсией: в средней трети тела желудка по задней стенке инфильтративно-язвенный tumor более 4-х см в диаметре, слизистая инфильтрирована. Гистологическое заключение №27451/2017: низкодифференцированная аденокарцинома желудка. При дополнительных методах исследований диссеминации опухолевого процесса не выявлено. Учитывая вышеуказанные сведения, было принято решение вы-

полнить лапароскопически ассистированную гастрэктомию с лимфодиссекцией D2.

Описание методики

В качестве инструментов для выполнения лапароскопической гастрэктомии были использованы: Биполярные зажимы, аппарат «Ligasure» 37 см, сшивающий аппарат «Endo Gia-45», сшивающие кассеты для желудка №5, циркулярный сшивающий аппарат «Covidien-21», устройство для ручного ассистирования hand-port (Система для ручного доступа), Линейный сшивающий аппарат, сшивающая кассета 45 см, Ультразвуковой диссектор «Soniccision»™.

Расположение больного и операционной бригады при лапароскопической гастрэктомии показано на рисунке 1А, В.

Основные точки установки портов на передней брюшной стенке показаны на рисунке 2.

При ревизии выявлена опухоль желудка, размерами 3x4 см, поражающая среднюю треть тела по малой кривизне. Отдаленных метастазов и диссеминации не выявлено. Выполнена мобилизация желудка аппаратом «Ligasure» по большой кривизне с рассечением желудочно-ободочной связки и приобщением большого сальника к препарату, выполнением лимфодиссекции 4 группы лимфатических узлов, выделением



Рис. 1А. Расположение больного при лапароскопической гастрэктомии

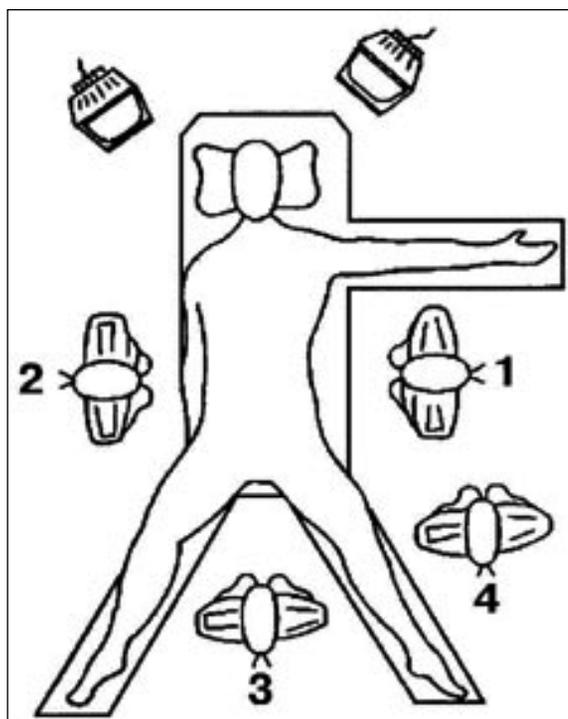


Рис. 1В. Расположение операционной бригады при лапароскопической гастрэктомии: 1) хирург; 2) ассистент 1; 3) ассистент 2; 4) операционная сестра

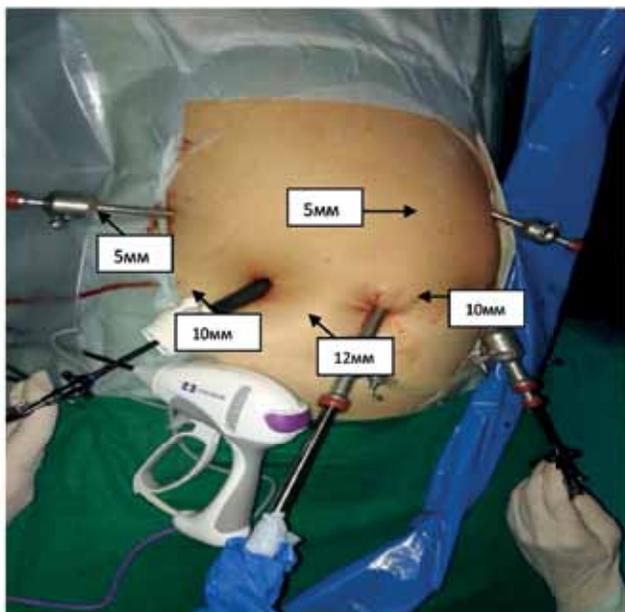


Рис. 2. Основные точки установки портов на передней брюшной стенке при лапароскопической гастрэктомии



Рис. 4. Пересечение левой желудочной артерии

устья левых желудочно-сальниковых сосудов и их клипированием с последующим пересечением.

Операция продолжена пересечением коротких желудочных сосудов с помощью аппарата «Ligasure». На данном этапе операции хирург находится справа от больного. Далее оператор перемещается слева от больного. Операция продолжается пересечением правой половины желудочно-ободочной связки с последующей лимфатической диссекцией 6 группы лимфатических узлов, последовательным клипированием правой желудочно-сальниковой вены у ствола Генле и желудочно-сальниковой артерии у места ее отхождения. Следующим этапом производится пересечение малого сальника у края печени. Производится приобщение к удаляемому препарату надплевратниковых лимфатических узлов с последующем



Рис. 3. Пересечение двенадцатиперстной кишки сшивающим аппаратом Endo Gia-45

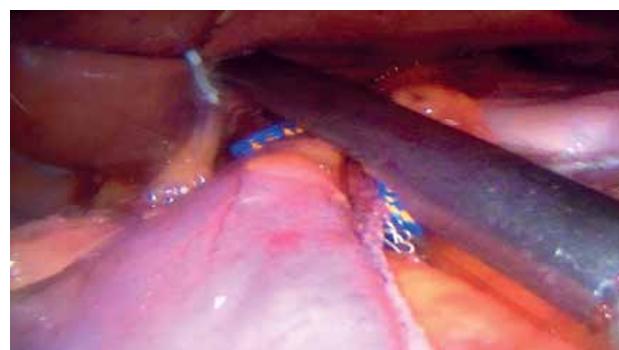


Рис. 5. Наложение на пищевод сшивающего аппарата Endo Gia-45

выполнением лимфатической диссекцией 12а группы с наложением клипс на **основание правой желудочной артерии**. Двенадцатиперстная кишка пересечена сшивающим аппаратом Endo Gia-45 (рис. 3).

Лимфодиссекция продолжается в медиальном направлении вдоль общей печеночной артерии (№8), чревного ствола (№9), левой желудочной артерии (№7) и проксимального сегмента селезеночной артерии (№11р). Левая желудочная артерия клипирована и пересечена у устья (рис. 4).

Мобилизован абдоминальный отдел пищевода. На 2 см выше кардии, на пищевод наложен сшивающий аппарат Endo Gia-45, желудок отсечен (рис. 5).

Выполнена средне-срединная минилапаротомия. Установлено устройство для ручного ассистирования (hand-port), препарат удален. В рану выведена петля тонкой кишки, на 40 см ниже от связки Трейца (рис. 6).

На отрезок тонкой кишки наложено два аппарата УО-40, тонкая кишка между ними пересечена, две культи погружены в кисетный шов. На дистальном конце пересеченной тонкой кишки, на 30 см ниже от уровня пересечения, рассечена стенка кишки, в нее введен сшивающий аппарат Covidien-21.



Рис. 6. Введение в раму петли тонкой кишки



Рис. 8. Макропрепарат

Головка аппарата установлена в полость пищевода, фиксирована кисетным швом (рис. 7).

Между пищеводом и дистальной петлей пересеченной тонкой кишки наложен аппаратный анастомоз «конец в бок», а также второй ряд узловых швов. Между проксимальной и дистальной петлями пересеченной тонкой кишки наложен Брауновский анастомоз. Отводящая петля тонкой кишки дренирована двух-



Рис. 7. Головка аппарата в полости пищевода

просветным назогастральным зондом. Тщательный гемостаз с использованием коагуляции. Дренаживание брюшной полости. Послойное ушивание раны. Интероперационная кровопотеря составила 100 мл. Макропрепарат: Язвенно-инфильтративная опухоль тела желудка по малой кривизне, размерами 3x4 см, единичные лимфоузлы 3 и 4 группы подозрительны на метастазы. Макропрепарат на рисунке 8.

После операции, в течение суток пациент находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, далее переведен в профильное отделение. На 2-е сутки появилась перистальтика кишечника, больному начали проводить нутритивную энтеральную поддержку через зонд с целью профилактики синдрома кишечной недостаточности. На 3-и сутки удалены дренажи брюшной полости и назо-энтеральный зонд, пациент активизирован, начал ходить. На 9-е сутки сделана проба Шварца (пассаж контраста по кишке). Течение послеоперационного периода без особенностей, швы сняты на 10-е сутки, заживление первичным натяжением. Пациент выписан на 10-е сутки после операции.

При гистологическом исследовании удаленного препарата: низкодифференцированная аденокарцинома желудка, прорастает в мышечные слои с инвазией в субсерозный слой. По верхней и нижней резекционным линиям ракового роста нет. В 2-х лимфатических узлах большой кривизны (из 9 исследованных) метастазы рака. В 2-х лимфатических узлах малой кривизны (из 8 исследованных) метастазы рака. В сальнике ракового роста не определяется. Гистологический диагноз № 33391/2017: Са желудка рТ3N2M0 IIIA стадия.

Заключение

Данный клинический случай представляет пример успешного применения лапароскопической гастрэктомией желудка с лимфодиссекцией D2 при хирургическом лечении рака желудка. Безусловно, лапароскопические оперативные вмешательства при лечении рака желудка должны быть прерогативой специализированных онкологических центров, которые имеют высокотехнологичное оборудование и штат специалистов, и в которых возможна концентрация пациентов с данной патологией. Проведение лапароскопических гастрэктомий и резекций желудка с D2 лимфодиссекцией является технически выполнимым вмешательством, при этом достигается необходимая радикальность и адекватность лимфоаденэктомии, а также хороший косметический результат, что улучшает качество жизни пациентов.

Литература

1. Kitano S., Shiraishi N., Kakisako K. et al. Laparoscopy assisted Billroth I gastrectomy (LADG) for cancer: our 10 years' experience // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. — 2002. — Vol. 12. — P. 204-207.
2. Yeon-Ju Huh and Joo-Ho Lee The Advances of Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer // Gastroenterology Research and Practice. — 2017. — Vol. 2017, Article ID 9278469. — 12 p.
3. Taeil Son, Woo Jin Hyung Laparoscopic gastric cancer surgery: Current evidence and future perspectives // World J. Gastroenterol. – 2016. – 22 (2). – P. 727-735.

**ПРАКТИКА
АНТИМОНОПОЛЬНОЙ СЛУЖБЫ**

Поможет

- подготовиться к закупкам и торгам
- составить жалобу в ФАС или УФАС
- оспорить вынесенное решение
- оценить антимонопольные риски в работе организации
- разработать собственные регламенты организации



- Содержит практику ФАС и УФАС – решения, постановления, предписания, определения по конкретным делам о нарушениях законодательства
- Охватывает широкий круг вопросов антимонопольного регулирования – участие в закупочных процедурах и торгах; реклама; злоупотребление доминирующим положением на рынке; деятельность естественных монополий; незаконные предпочтения со стороны органов власти и др.
- Экономит время – всю практику ФАС и УФАС по конкретной статье можно получить по кнопке ; аннотации позволяют сразу узнать суть нарушения и принятое по нему решение

 **КонсультантПлюс**
Надлежащая правовая поддержка
consultant.ru

ООО «ИнфоЦентр «КонсультантПлюс»
420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 21
www.infoconsultant.ru
т. (843) 292-52-12

© Д.П. Ковтун, Н.М. Аничков, О.Г. Полушин, Е.В. Пономарева, Г.Н. Хрыков, 2018
УДК 616.34-006.6-07

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ОНКОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.П. Ковтун^{1,2}, Н.М. Аничков², О.Г. Полушин¹, Е.В. Пономарева¹, Г.Н. Хрыков³

¹СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

THE FEATURES OF PATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER IN ONCOSURGICAL CLINIC (REVIEW)

D.P. Kovtun^{1,2}, N.M. Anichkov², O.G. Polushin¹, E.V. Ponomaryeva¹, G.N. Khrykov³

¹City Clinical Oncology Center, Saint-Petersburg

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

³Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Ковтун Демьян Павлович – врач патолого-анатомического отделения СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заочный аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

198255, г. Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56, тел. +7-921-870-17-77, e-mail: damian85@mail.ru

Kovtun D.P. – pathologist of Pathology Department of City Clinical Oncology Center, postgraduate of the Department of pathology of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

56 Veteranov Ave., Saint Petersburg, Russian Federation, 198255, tel. +7-921-870-17-77, e-mail: damian85@mail.ru

Реферат. Обзор литературы освещает современные аспекты патолого-анатомической диагностики колоректального рака – третьего по распространенности злокачественного новообразования в мире. Подчеркивается, что в современной онкологической клинике задачи патологоанатома при обработке биопсийного и операционного материала при этом заболевании значительно расширились и усложнились. Наряду с собственно гистологическим анализом опухоли он должен точно стадировать опухоль по системе pTNM, выделить такие прогностические критерии, как лимфо-сосудистая и периневральная инвазия, оценить эффект неoadъювантной терапии и обосновать показания для дальнейшего молекулярно-генетического исследования материала.

Ключевые слова: рак толстой кишки, рак прямой кишки, лимфо-сосудистая и периневральная инвазия, микросателлитная нестабильность.

Abstract. Literature review, uncovering modern aspects of pathologic diagnosis colorectal cancer – third in relevance malignant neoplasms in the world. It is emphasized that in modern oncological clinics, the objects of the pathologist, during the processing of the biopsy and surgical material in such disease, were significantly expanded and become more complicated. Except histological analysis of tumor, pathologist has to accurately stage the disease through the pTNM system, to identify such prognostic criteria, as lymphovascular and perineural infestation, to evaluate the effect of neoadjuvant therapy and substantiate medical indications for further molecular-genetic research of material.

Key words: carcinoma of the colon and rectum, lymphovascular and perineural invasion, microsatellite instability.

Рак толстой и прямой кишок (колоректальный рак) – третий по распространенности вид злокачественных новообразований. Индивидуальный риск развития данного заболевания равняется около 1:21 (4,7%) для мужчин и 1:23 (4,4%) – для женщин. Ежегодная за-

болеваемость в мире достигает 1 млн, а смертность превышает 500 000 случаев [1]. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает второе место [2, 3]. Вследствие позднего выявления 7 из 10

пациентов погибают в течение года после постановки диагноза [4]. В США этот вид рака служит третьей ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний у женщин и второй – у мужчин. В целом, 5-летняя выживаемость при колоректальном раке составляет примерно 60% в развитых странах и менее 40% в государствах с ограниченными ресурсами [5].

В условиях персонализированной медицины значение прижизненной морфологической диагностики в комплексном лечении пациентов с колоректальной карциномой значительно расширилось. В дополнение к гистологическому диагнозу патологоанатом сегодня отвечает наряду со стадированием заболевания, за выявление прогностических критериев и оценку эффекта неoadъювантной терапии. Он также несет ответственность за анализ гистологических особенностей новообразования, определяющих показания к иммуногистохимическому исследованию или указывающих на микросателлитную нестабильность, поиск тканей для молекулярно-генетического тестирования и интерпретацию результатов прогностических тестов [6].

В 2017 г. опубликована 8-я редакция классификации TNM [7], в которой по сравнению с действовавшей с 2010 г. 7-й редакцией [8] для колоректального рака была расширена категория «отдаленные метастазы»: M1c – канцероматоз брюшины с наличием или без органного поражения (табл. 1). В соответствии с этим была добавлена IVC стадия заболевания (табл. 2).

В современных реалиях многие, кажущиеся на первый взгляд сложными патоморфологические исследования реализуются без дополнительных затрат. Часто отсутствие полного диагностического заключения здесь объясняется недостаточной компетенцией патологоанатома в конкретной сфере онкоморфологии и/или отсутствием соответствующего запроса со стороны клиницистов. Мы считаем актуальным осветить особенности и необходимость анализа современных патоморфологических критериев, на основе мультидисциплинарного взаимодействия патоморфолога и онколога-хирурга.

Обработка биопсийного и операционного материала

На практике патологоанатом сталкивается с двумя видами объектов, полученных от пациентов с диагнозом колоректальный рак: биопсией и операционным материалом. Подход к их обработке и диагностическая ценность разнятся. Биопсия – чаще всего диагностическая манипуляция, операция – лечебная.

Однако при полипах кишечника их тотальное эндоскопическое удаление может считаться и диагностической, и лечебной процедурой [9].

Патологоанатомическое исследование операционного материала демонстрирует высокую чувствительность при оценке качества хирургического вмешательства. Она превосходит косвенные показатели качества медицинской помощи, такие как послеоперационная летальность, количество осложнений, число рецидивов и 5-летняя выживаемость. Такие параметры как состояние краев резекции, расстояние между опухолью и мезентериальным краем (т.н. «хирургический клиренс») и расстояние от опухоли до ближайшего края резекции – важные факторы оценки прогноза и качества хирургического пособия. Также при секционном исследовании операционного материала весомым прогностическим критерием считается перфорация опухоли и стенки кишки [9].

Важной частью секционного исследования операционного материала считается поиск лимфогенных метастазов и опухолевых депозитов, а также предварительная оценка краев резекции – поперечных (проксимального и дистального) и латерального, или периферического (мезентериального или радиального), – а также состояния висцеральной брюшины. Патологоанатом должен стремиться исследовать как можно больше лимфатических узлов (не менее двенадцати) [9]. Для улучшения результатов поиска предписывают тщательный осмотр препарата с выполнением большего числа разрезов, а некоторые источники – даже использование техники активного удаления (растворения) жировой клетчатки по F. Hernanz et al. [10]. Однако эта методика не нашла широкого распространения из-за высокой стоимости, токсичности растворов и непредсказуемости результатов иммуногистохимического исследования. Также обсуждается прижизненная окраска лимфоузлов с использованием метиленового голубого [11].

Наряду с лимфогенными метастазами анализируются так называемые «опухолевые депозиты», подход к определению которых за последние 10 лет претерпел ряд изменений. Так, в 5-й редакции руководства Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям (AJCC, 1997) узелок опухоли размером более 3 мм в паракишечной клетчатке учитывался как лимфоузел, а менее 3 мм – как депозит. В 6-й редакции (2002) опухолевый отсев округлой формы с ровными границами рекомендовалось считать лимфогенным метастазом, а при нечетких или неровных границах – результатом венозной

Таблица 1. Классификация колоректального рака (pTNM, 2017) [7]

| Первичная опухоль (pT) | |
|----------------------------|--|
| Tx | Оценить первичную опухоль невозможно |
| T0 | Признаков первичной опухоли нет |
| Tis | Tumor <i>in situ</i> : все случаи без распространения опухоли на подслизистую основу |
| T1 | Опухоль прорастает в подслизистую основу |
| T2 | Опухоль прорастает в мышечную оболочку стенки кишки |
| T3 | Опухоль прорастает в субсерозный слой или перикишечные ткани |
| T4a | Опухоль распространяется по висцеральной брюшине |
| T4b | Опухоль напрямую прорастает в другие органы или структуры |
| Регионарные лимфоузлы (pN) | |
| Nx | Оценить состояние регионарных лимфоузлов невозможно |
| N0 | Регионарных метастазов нет |
| N1 | Метастазы в 1-3 регионарных лимфоузла |
| N1a | Метастаз в 1 лимфоузле |
| N1b | Метастазы в 2-3 лимфоузлах |
| N1c | Опухолевый депозит/депозиты без метастазов в регионарных лимфоузлах |
| N2 | Метастазы в 4 регионарных лимфоузлах и более |
| N2a | Метастазы в 4-6 лимфоузлах |
| N2b | Метастазы в 7 лимфоузлах и более |
| Отдаленные метастазы (pM) | |
| M0 | Отдаленных метастазов нет |
| M1 | Имеются отдаленные метастазы |
| M1a | Метастаз в одном органе или анатомическом участке |
| M1b | Метастазы более чем в одном органе |
| M1c | Метастазы в брюшине с наличием или без органного поражения |

инвазии. В 7-й и 8-й редакциях классификации TNM к депозитам (сателлитным узелкам) относят отдельные опухолевые очаги, расположенные в паракишечной или брыжеечной клетчатке на удалении от края опухоли без признаков остаточной ткани лимфоузла, но в пределах зоны регионарного лимфооттока. Считается, что они могут формироваться вследствие прерывистого распространения опухоли, либо прорастания ее в вену с выходом за пределы сосуда, либо полного замещения ткани лимфоузла [8]. Важно уточнить, что, если в составе такого узелка обнаруживаются элемен-

Таблица 2. Анатомическое стадирование колоректального рака (2017) [7]

| | | | |
|-------------|---------|---------|-----|
| Стадия 0 | Tis | N0 | M0 |
| Стадия I | T1 | N0 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Стадия IIA | T3 | N0 | M0 |
| Стадия IIB | T4a | N0 | M0 |
| Стадия IIC | T4b | N0 | M0 |
| Стадия IIIA | T1-T2 | N1 | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| Стадия IIIB | T3-T4a | N1 | M0 |
| | T2-T3 | N2a | M0 |
| | T1-T2 | N2b | M0 |
| Стадия IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T3-T4a | N2b | M0 |
| | T4b | N1-N2 | M0 |
| Стадия IVA | Любая T | Любая N | M1a |
| Стадия IVB | Любая T | Любая N | M1b |
| Стадия IVC | Любая T | Любая N | M1c |

ты сосуда или нервного ствола, он должен быть обозначен не как депозит, а как признак сосудистой или периневральной инвазии [7].

Патоморфологические особенности колоректального рака

В современных реалиях, при анализе биопсийного и операционного материала патологоанатом, кроме определения уровня дифференцировки и митотической активности колоректального рака, должен проанализировать и ряд других морфологических феноменов, имеющих важное значение для планирования тактики лечения и прогноза заболевания. К ним относятся признаки микросателлитной нестабильности новообразования, лимфососудистая и периневральная инвазии, а также, с некоторыми оговорками, почкование опухоли [6, 7, 12].

Оценка зрелости новообразования зависит от выраженности тканевого и клеточного атипизма, а также от уровня митотической активности. В зависимости от доли верифицируемых железистых структур аденокарциномы толстой кишки традиционно делят на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные. В ряде классификаций выделяются еще и недифференцированные аденокарциномы [6, 8, 13]. Достаточный уровень субъективизма и противоречивые данные специализированной литературы в оценке

дифференцировки колоректального рака заставляет некоторых специалистов склоняться в пользу двухуровневой градации, разделив их на высокодифференцированные (более 50% железистых структур) и низкодифференцированные (менее 50% железистых структур) при рутинном гистологическом анализе. Так как степень дифференцировки – независимый прогностический фактор новообразования, – именно такой подход может улучшить воспроизводимость диагнозов и конкретизировать прогностические признаки [6, 7].

Мнения о диагностической ценности показателей митотической активности колоректальных опухолей в специальной литературе за последние 5 лет противоречивы. Так, Z. Pap et al. [14] было показано, что в аденомах толстой кишки уровень экспрессии ядерного антигена Ki-67 прямо коррелирует с тяжестью диспластических изменений. N. Melling et al. [15] установили, что высокий уровень экспрессии Ki-67 связан с ранними стадиями колоректального рака и состоянием лимфатических узлов, но не со степенью дифференцировки, гистологическим типом и локализацией новообразования, и также может считаться независимым фактором благоприятного прогноза. Однако, H. Hayashi et al. [16] пришли к противоположным выводам: высокий уровень экспрессии Ki-67 связан с худшей выживаемостью и вероятностью микрометастазирования. A. Sen et al. [17] в свою очередь нашли связь между индексом экспрессии Ki-67, степенью дифференцировки и стадией рака толстой кишки. Проанализировав 72 случая аденокарцином толстой кишки, О.Ю. Самофалова и др. [18] заключили, что снижение индекса пролиферации, определяемого на основе экспрессии Ki-67, можно отнести к факторам риска метастазирования. К таким же выводам пришли Г.А. Раскин и С.В. Петров [19], изучив 217 первичных аденокарцином толстой кишки. По их данным, у пациентов с метастатическим колоректальным раком уровень экспрессии Ki-67 был значимо ниже, чем у пациентов без метастазов и рецидивов. Авторы заключили, что низкий уровень пролиферации в аденокарциномах толстой кишки может считаться неблагоприятным признаком, а высокий уровень не имеет самостоятельного прогностического значения.

Следует подчеркнуть, что вышеперечисленные признаки уровня зрелости новообразования и митотической активности касаются только «обычной» аденокарциномы. Ряд других колоректальных раков (медуллярный, перстневидноклеточный, муцинозный), демонстрируя низкую степень гистологической

дифференцировки, могут в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности вести себя как высокодифференцированные [20].

Микросателлитная нестабильность (MSI – *microsatellite instability*). Микросателлиты – повторяющиеся короткие (1-5 нуклеотидов) последовательности ДНК. MSI – потеря или добавление такой последовательности аллеля микросателлита, которая возникает из-за отсутствия гена коррекционной репарации ДНК [21]. Высокая MSI (MSI-H) характеризует генетическую изменчивость (мутационный фенотип) многих опухолей человека, имеющих как наследственное, так и ненаследственное происхождение. Анализ высокополиморфных микросателлитных локусов дает информацию не только о MSI, но также позволяет обнаруживать делеции аллелей генов-супрессоров в опухоли. Гены-супрессоры инактивируются мутациями с последующей потерей дикой аллели гена – «потеря гетерозиготности» [22]. Потеря гетерозиготности и MSI – неотъемлемые стадии онкогенеза, их анализ является обязательным при клинической диагностике и рекомендован при молекулярном скрининге различных видов опухолей [7, 23]. Показана также взаимосвязь микросателлитных изменений в ДНК и реакции клеток на действие противоопухолевых агентов [24].

Колоректальные раки ассоциированы с MSI в 15% случаев, включая наследственный неполипозидный рак толстой кишки – синдром Линча [25]. Выявление опухолей с MSI играет важную роль в ранней диагностике метастатических злокачественных опухолей. Кроме того, наличие MSI для колоректальных карцином означает относительно неплохой прогноз и чувствительность к терапии фторпиримидинами [23, 26]. Для предварительной диагностики MSI используют группы клинических критериев и гистоморфологических признаков. Чувствительность последних достигает 60-90%, в том числе и в случаях, не отвечающих клиническим критериям [8].

MSI-H по модифицированному руководству Bethesda устанавливается по следующим признакам: 1) колоректальный рак диагностирован в возрасте до 50 лет; 2) имеются синхронные или метастатические Линча-ассоциированные опухоли; 3) гистологические признаки высокой степени MSI колоректального рака у лиц младше 60 лет; 4) колоректальный рак или другие ассоциированные с синдромом опухоли диагностированы хотя бы у одного из родственников первой линии и хотя бы в одном случае ранее 50 лет; 5) колоректаль-

ный рак или другие ассоциированные с синдромом опухоли диагностированы у двух или более родственников первой линии независимо от возраста [6, 12].

К гистологическим признакам MSI-H относят [12, 20, 25]:

* Внутриопухолевую Т-лимфоцитарную инфильтрацию;

* Внеопухолевую лимфоцитарную кроноподобную реакцию;

* Муцинозную/перстневидноклеточную дифференцировку опухоли;

* Медуллярную морфологию аденокарциномы.

Внутриопухолевая лимфоцитарная инфильтрация тесно связана с MSI. Хотя точные критерии здесь отсутствуют, значимым рекомендуют считать наличие трех и более интраэпителиальных лимфоцитов на одно поле зрения при большом увеличении. Для повышения точности верификации можно использовать иммуногистохимическую реакцию на Т-лимфоциты (анти-CD3 антитела) [20].

Кроноподобная реакция характеризуется перитуморозной очаговой лимфоцитарной инфильтрацией вплоть до формирования лимфоидных фолликулов, не ассоциированных с лимфоузлами [8].

Муцинозная и перстневидноклеточная аденокарциномы толстой кишки диагностируются в том случае, когда более 50% объема новообразования составляет внеклеточная слизь/перстневидные клетки. Опухоли, где этот показатель менее 50% (но более 10%), обозначают как аденокарциномы с муцинозным/перстневидноклеточным компонентом (или муцинозной дифференцировкой) [27]. Прогноз при этих опухолях неоднозначен, обычно они протекают более агрессивно, по умолчанию считаются низкодифференцированными, но при наличии высокого уровня MSI ведут себя как высокодифференцированные [6, 28].

Медуллярная карцинома – отдельный гистологический тип колоректального рака, тесно ассоциированный с высоким уровнем MSI. Эта опухоль может возникать спорадически или развиваться в рамках синдрома Линча. Для медуллярной карциномы характерен солидный тип роста, органоидное или трабекулярное строение без признаков нейроэндокринной дифференцировки. Для новообразования также характерна внутриопухолевая лимфоидная инфильтрация [25].

При использовании стандартной панели из антител к цитокератинам (CK7, CK20) и ядерному белку CDX-2 фенотип CK20⁺ и/или CDX-2⁺ свидетельствует в пользу MSI [29]. Непрямое подтверждение MSI может

быть получено на основе иммуногистохимической реакции на белки семейства MMR (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2). Эти протеины присутствуют в нормальных клетках, в клетках с MSI их экспрессия исчезает [23]. Г.А. Раскин и др. [26, 30] показали, что выпадение как минимум одного из этих маркеров в колоректальной карциноме ассоциировано с высоким уровнем MSI.

Однако, стандартом диагностики MSI можно назвать молекулярно-генетический анализ путем полимеразной цепной реакции, которая выполняется и на фиксированных в формалине и залитых в парафин тканях [31]. Высокий уровень MSI устанавливается здесь при обнаружении двух и более из пяти маркеров. Низкий уровень определяется по наличию одного маркера. При отсутствии реакции диагностируется микросателлитная стабильность [23]. Клиническое значение низкого уровня MSI (MSI-L) остается неясным. Следует отметить, что колоректальные раки с таким уровнем MSI нечувствительны к 5-фторурацилу [32, 33].

Лимфососудистая и периневральная инвазия

(ЛСИ и ПНИ). ЛСИ – важный независимый фактор прогноза колоректальных карцином. Ее разделяют на микрососудистую и макрососудистую (венозную), а также на интрамуральную (в собственной пластинке слизистой) и экстрамуральную (в подслизистом слое). Считается, что микрососудистая инвазия увеличивает риск метастазов в регионарные лимфоузлы, а макрососудистая – в печень [8, 34]. А.К. Korant et al. [35] на материале 310 наблюдений продемонстрировали тесную связь ЛСИ с размером новообразования, глубиной его распространения, наличием лимфогенных метастазов, рецидивами и выживаемостью пациентов. При решении вопроса о адъювантной химиотерапии, в частности, при II стадии рака толстой кишки, наличие/отсутствие ЛСИ играет важную роль [36]. Shih-Ching Chang et al. [37] показали, что ЛСИ ассоциирована с уменьшением 5-летней выживаемости лиц с I стадией колоректального рака с 90,9 до 52,7%, а со II стадией – с 85,1 до 50,5%. Однако, на практике диагностика ЛСИ демонстрирует далеко не 100-процентный уровень воспроизводимости заключений между разными специалистами, и даже иммуногистохимические методы визуализации сосудов (CD31 и подоплантин) не улучшают эти показатели [38]. R. Kirsch et al. [39] рекомендовали окраску на эластик (для детекции стенок сосудов) в качестве рутинного метода диагностики венозной инвазии во всех случаях колоректальных карцином.

ПНИ ассоциируется с неблагоприятным исходом многих онкологических заболеваний, включая рак предстательной железы, пищевода, желудка и др. [40]. По поводу прогностического значения этого феномена при колоректальном раке единого мнения не сформировано [36, 41]. Но тем не менее С. Liebig et al. [42], изучив 269 карцином толстой кишки без лимфогенных метастазов, обнаружили при пересмотре препаратов ПНИ в 22% случаев (при первичных исследованиях она была отмечена только в 0,5% протоколов). 5-летняя безрецидивная выживаемость без ПНИ оказалась в 4 раза выше (65 против 16%), а 5-летняя общая выживаемость – почти в 3 раза выше (72 и 25%, соответственно). А.М. Alotaibi et al. [43] привели аналогичные данные: 5-летняя общая выживаемость без ПНИ – 88%, при ее наличии – 65%. В одном из последних мета-анализов Y. Yang et al. заключили, что ПНИ при колоректальном раке ухудшает прогноз заболевания [44]. Однако, согласно их данным, основанным на 38 работах, объединивших 12661 наблюдение, показатели послеоперационной выживаемости при колоректальном раке II стадии с наличием ПНИ не отличались от таковых при раке III стадии.

Анализируя комплекс прогностических признаков – ЛСИ плюс ПНИ – J.W. Nuh et al. [45] на материале 1437 наблюдений установили, что выживаемость лиц, страдающих колоректальным раком II и III стадий, значимо зависит от их наличия и сочетания. Так, при статусах ЛСИ-/ПНИ-, ЛСИ+/ПНИ-, ЛСИ-/ПНИ+ и ЛСИ+/ПНИ+, общая 5-летняя выживаемость составила 82, 73, 71 и 56%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 80, 70, 65 и 46%, соответственно.

Почкование опухоли. В последние годы важное значение в оценке прогноза рецидива и выживаемости при колоректальном раке придают «почкованию опухоли» (tumor budding) – появлению ее высокозлокачественных недифференцированных элементов на границе инвазии [7]. Опухолевые почки представляют собой малочисленные клеточные скопления или отдельные атипичные клетки на границе роста новообразования в зоне эпителиально-мезенхимального перехода [46]. Существует мнение, что опухолевые почки можно признать независимым фактором прогноза колоректальной карциномы, по которому пациенты могут быть разделены на группы риска с большей обоснованностью, чем по классификации TNM, а также потенциальным предиктором при лечении колоректального рака, особенно на II стадии [46, 47].

Несмотря на то, что специалисты признают важность этого феномена для прогнозирования лимфогенных метастазов и его влияние на безрецидивную выживаемость пациентов практически до настоящего времени единой, общепризнанной оценки опухолевого почкования не существовало. Велись споры о том, что собственно считать «опухолевой почкой», применять ли дополнительные (в том числе иммуногистохимические) методы для их поиска, на какой площади среза подсчитывать эти образования, можно ли изменять категорию оценки зрелости новообразования при их наличии [25, 46]. В 8-й редакции классификации TNM опухолевое почкование рассматривается как дополнительный прогностический фактор при раке толстой и прямой кишок [7].

В 2017 г. опубликованы материалы международной конференции, посвященная опухолевому почкованию при колоректальном раке (ITBCC – International Tumor Budding Consensus Conference). Участники конференции пришли к соглашению по главным позициям оценки данного признака опухолевой прогрессии и рекомендовали включить его в стандартные протоколы патолого-анатомических исследований. По этому соглашению, опухолевые почки определяются как единичные раковые клетки или их кластеры (не более чем из четырех единиц) на границе инвазии новообразования. Их подсчет рекомендуется выполнять в «горячих точках» на площади 0,785 мм² (поле зрения 20-кратного объектива) при окраске гематоксилином и эозином, без применения дополнительных методов визуализации. Участники конференции подтвердили, что опухолевое почкование – независимый предиктор лимфогенного метастазирования при карциномах, распространяющихся на подслизистую основу толстой кишки (уровень pT1), и независимый предиктор выживания пациентов при колоректальном раке II стадии [48].

Особенности стадирования колоректальных раков

По классификации TNM для установления клинической (cTNM) и патоморфологической (pTNM) стадий опухолей толстой кишки применяют одинаковые критерии (табл. 1) [6, 8, 9, 49]. Но врач-патологоанатом должен дифференцированно подходить к диагнозу инвазивной карциномы, которая в толстой кишке отличается от аналогичных новообразований других отделов желудочно-кишечного тракта. Так, в пищеводе, желудке и тонкой кишке рост опухолевых клеток в собственной пластинке слизистой оболочки расце-

нивается как стадия pT1. В толстой кишке стадия pT1 диагностируется только при подслизистой инвазии. Считается, что в связи с относительной недостаточностью лимфатических сосудов, инвазия, ограниченная собственной пластинкой слизистой оболочки, не осложняется регионарным и отдаленным метастазированием. Внутрислизистую карциному в толстой кишке предпочитают называть тяжелой дисплазией, что позволяет избежать ненужного полостного хирургического вмешательства. Так, AJCC классифицирует внутрислизистую инвазию как рак *in situ* [8]. Тем не менее, термин «внутрислизистая карцинома» по отношению к толстой кишке все еще используется некоторыми специалистами. Вне зависимости от того, какой термин применяют патологоанатомы – тяжелая дисплазия или внутрислизистая карцинома, – этот диагноз, установленный на основании биопсии или полипэктомии, не должен влиять на тактику ведения пациента. Решение о хирургической резекции толстой кишки определяется внешним видом поражения, данными эндоскопической сонографии и эндоскопической резектабельностью новообразования [25].

При иммуногистохимическом исследовании на цитокератины и раковый эмбриональный антиген в регионарных лимфатических узлах иногда обнаруживаются изолированные опухолевые клетки и микрометастазы (менее 0,2 мм в диаметре), которые при стандартном гистологическом исследовании обычно не видны [50]. На сегодняшний день этот феномен при колоректальном раке (в противоположность меланоме) не рассматривается как метастаз и оценивается по категории pN0 [6, 8].

Наличие опухолевых депозитов ассоциировано с уменьшением безрецидивной и общей выживаемости, и их число также должно быть отражено в патолого-анатомическом заключении [6, 8]. Если обнаружены один или более депозитов при отсутствии идентифицируемых лимфогенных метастазов, случай относят к категории pN1c. Это правило применяется независимо от категории T. Если опухолевые депозиты выявлены вместе с лимфогенными метастазами, они не изменяют категорию N, которая определяется в первую очередь количеством «позитивных» лимфоузлов [6, 7].

По классификации TNM выделяют пять анатомических стадий/прогностических групп колоректального рака – «нулевую» и I-IV (табл. 2). На I стадии заболевания показатели 5-летней выживаемости после резекции кишки более 90%. II стадия колоректального

рака характеризуется 70-85%-ной, а III – 30-60%-ной 5-летней выживаемостью. Для IV стадия опухолевой прогрессии характерны самые низкие показателями 5-летней выживаемости – приблизительно 5% [9].

Заключение

Колоректальный рак – гетерогенное заболевание, характеризующееся различными путями инициации и прогрессирования патологического процесса. Дальнейшее накопление и обобщение клинических и параклинических данных будет способствовать лучшему пониманию молекулярных механизмов канцерогенеза, разработке новых диагностических тестов и способов комплексной терапии. Патологоанатомическое заключение по биопсийному и операционному материалу при колоректальном раке сегодня должно обеспечивать клинических специалистов основной информацией, важной для определения показаний к молекулярно-генетическому анализу, тактики лечения и прогнозирования заболевания.

Литература

1. Винавер С., Классен М., Ламберт Р.Б., и др. Скрининг колоректального рака: практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества и Международного союза по профилактике рака пищеварительной системы / пер. с англ. – WGO, 2008. – 17 с.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №3 (прил. 1). – С. 93-123.
3. Патологическая анатомия: национальное руководство / под ред. М.А. Пальцева, Л.В. Кактурского, О.В. Зайратьянца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1264 с.
4. Пророков В.В., Николаев А.В., Власов О.А. Хирургическое лечение рака ободочной кишки: анализ отдаленных результатов // Онкологическая колопроктология. – 2012. – №1. – С. 24-26.
5. Papapolychiadis C. Environmental and other risk factors for colorectal carcinogenesis // Tech. Coloproctol. – 2004. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 7-9.
6. Tang L.H., Berlin G., Branton Ph., et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum // CAP Cancer Protocols and Checklists. – 2016 (URL: <http://www.cap.org/apps/cap.portal> 26.12.2017).

7. TNM Classification of Malignant Tumors / J.D.Brierley, M.K.Gospodarowicz, Ch.Wittekind (eds.). – New-York: Wiley Blackwell, 2017. – 208 p.
8. AJCC Cancer Staging Handbook, 7th edition / S.B. Edge, D.R. Byrd, C.C. Compton, A.G. Fritz, F. Green, A. Trotti (eds). – New York: Springer, 2010. – 718 p.
9. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей / пер. с англ. под ред. А.Д. Каприна и А.Х. Трахтенберга. 2-е изд. – М.: Практическая медицина, 2014. – 649 с.
10. Hernanz F., Garcia-Somacarrera E., Fernández F. The assessment of lymph nodes missed in mesenteric tissue after standard dissection of colorectal cancer specimens // *Colorectal Dis.* – 2010. – Vol. 12, №7. – P. e57-e60.
11. Kerwel T.G., Spatz J., Anthuber M., et al. Injecting methylene blue into the inferior mesenteric artery assures an adequate lymph node harvest and eliminates pathologist variability in nodal staging for rectal cancer // *Dis. Colon. Rectum.* – 2009. – Vol. 52, №5. – P. 935-941.
12. Ueno H., Shirouzu K., Eishi Y., et al. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2013. – Vol. 37, №10. – P. 1542-1549.
13. Caplin M., Sundin A., Nillson O., et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms // *Neuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 95, №2. – P. 88-97.
14. Pap Z., Ilyés I.Á., Mocan S.L., et al. Changes in immunoexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2015. – Vol. 56, №4. – P. 1389-1396.
15. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., et al. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2016. – Vol. 69, №3. – P. 209-214.
16. Hayashi H., Beppu T., Sakamoto Y., et al. Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases // *Am. J. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 5, №3. – P. 1225-1233.
17. Sen A., Mitra S., Das R.N., et al. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2015. – Vol. 58, №2. – P. 158-162.
18. Самофалова О.Ю., Пальцева Е.М., Царьков П.В. Прогностическое значение иммуногистохимических маркеров при хирургическом лечении колоректального рака // Первая международная конференция по торакоабдоминальной хирургии: сб. тезисов. – М., 2008. – С. 4.
19. Раскин Г.А., Петров С.В. Низкий уровень пролиферации – неблагоприятный прогностический признак при аденокарциноме толстой кишки // *Казанский медицинский журнал.* – 2014. – Т.95, №3. – С. 378-382.
20. Greenson J.K., Bonner J.D., Ben-Yzhak O., et al. Phenotype of microsatellite unstable colorectal carcinomas // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27, №5. – P. 563-570.
21. Loeb L.A. Microsatellite instability: marker of a mutator phenotype in cancer // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 5059-5063.
22. Knudson A.G. Antioncogenes and human cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1993. – Vol. 90, №23. – P. 10914-10921.
23. Bartley A.N., Hamilton S.R., Alsabeh R., et al. Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with carcinoma of the colon and rectum // *CAP Cancer Protocols and Checklists.* – 2016. (URL: <http://www.cap.org/apps/cap.portal> 26.12.2017).
24. Grundei T., Vogelsang H., Ott K., et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6, №12. – P. 4782-4788.
25. Fleming M., Ravula S., Tatishchev S.F., Wang H.L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects // *J. Gastrointest Oncol.* – 2012. – Vol. 3, №3. – P. 153-173.
26. Раскин Г.А., Петров С.В., Орлова Р.В. Иммуногистохимическое исследование MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 в определении степени злокачественности аденокарциномы толстой кишки // *Сибирский онкологический журнал.* – 2015. – №5. – С. 80-83.
27. Hamilton S.R., Bosman F.T., Boffetta P., et al. Carcinoma of the colon and rectum // *WHO Classification of Tumours of the Digestive System / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise (eds.).* – Lyon: IARC Press, 2010. – P. 134-146.
28. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96, №4. – P. 261-268.
29. Xu G., Feng F., Liu Z., et al. Prognosis and progression of ESCC patients with perineural invasion // *Scientific Reports.* – 2017. – Vol. 7. – Article №43828.
30. Раскин Г.А., Янус Г.А., Корнилов А.В., и др. Имму-

- ногистохимическое исследование MSH2, PMS2, MLH1, MSH6 в сопоставлении с анализом микросателлитной нестабильности в аденокарциноме толстой кишки // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, №2. – С. 47-50.
31. Lawes D.A., SenGupta S., Boulos P.B. The clinical importance and prognostic implications of microsatellite instability in sporadic cancer // Eur. J. Surg. Oncol. – 2003. – Vol. 29, №3. – P. 201-212.
 32. Schneider R., Schneider C., Kloor M., et al. Lynch syndrome: clinical, pathological, and genetic insights // Langenbeck's Arch. Surg. – 2012. – Vol. 397, №4. – P. 513-525.
 33. Sinicrope F.A., Sargent D.J. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications // Clin. Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, №6. – P. 1506-1512.
 34. Betge J., Pollheimer M.J., Lindtner R.A., et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting // Cancer. – 2012. – Vol. 118, №3. – P. 628-638.
 35. Korant A.K., Dhar V.K., Johnston G., et al. Correlation of lymphovascular invasion and staging in patients undergoing lymphatic mapping for colon cancer // J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32, №3 (Suppl. 3). – P. 498.
 36. Santos C., Lopez-Doriga A., Navarro M., et al. Clinicopathological risk factors of stage II colon cancer: results of a prospective study // Colorectal Dis. – 2013. – Vol. 15, №4. – P. 414-422.
 37. Shih-Ching Chang, Chun-Chi Lin, Huann-Sheng Wang, et al. Lymphovascular invasion determines the outcome of stage I colorectal cancer patients // Formosan Journal of Surgery. – 2012. – Vol. 45, №5. – P. 141-145.
 38. Harris E.I., Lewin D.N., Wang H.L., et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study // Am. J. Surg. Pathol. – 2008. – Vol. 32, №12. – P. 1816-1821.
 39. Kirsch R., Messenger D.E., Riddell R.H., et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists // Am. J. Surg. Pathol. – 2013. – Vol. 37, №2. – P. 200-210.
 40. Verhulst J., Ferdinande L., Demetter P., Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Pathol. – 2012. – Vol. 65, №5. – P. 381-388.
 41. Gomez D., Zaitoun A.M., De Rosa A., et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases // HPB (Oxford). – 2014. – Vol. 16, №9. – P. 836-844.
 42. Liebig C., Ayala G., Wilks J., et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 5131-5137.
 43. Alotaibi A.M., Lee J.L., Kim J., et al. Prognostic and oncologic significance of perineural invasion in sporadic colorectal cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 24, №6. – P. 1626-1634.
 44. Yang Y., Huang X., Sun J., et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: A meta-analysis // J. Gastrointest Surg. – 2015. – Vol. 19, №6. – P. 1113-1122.
 45. Huh J.W., Lee J.H., Kim H.R., Kim Y.J. Prognostic significance of lymphovascular or perineural invasion in patients with locally advanced colorectal cancer // Am. J. Surg. – 2013. – Vol. 206, №5. – P. 758-763.
 46. Mitrovic B., Schaeffer D.F., Riddell R.H., Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice // Mod. Pathol. – 2012. – Vol. 25, №10. – P. 1315-1325.
 47. Koelzer V.H., Assarzadegan N., Dawson H., et al. Cytokeratin-based assessment of tumor budding in colorectal cancer: analysis in stage II patients and prospective diagnostic experience // J. Path. Clin. Res. – 2017. – Vol. 3, №3. – P. 171-178.
 48. Lugli A., Kirsch R., Ajioka Yo., et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 // Mod. Pathol. – 2017. – Vol. 30, №9. – P. 1299-1311.
 49. About colorectal cancer. American Cancer Society, 2017 (URL: <https://www.cancer.org/cancer/colorectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html> 26.12.2017).
 50. Петров С.В., Ахметов Т.Р. Иммуногистохимическая диагностика опухолей слюнных желез, пищевода, желудка, толстой кишки // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. / Под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. – Казань, 2012. – С. 78-87.

© М.З. Хасанов, М.Г. Тухбатуллин, 2018

УДК 616.65-006.6-07

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.З. Хасанов^{1,2}, М.Г. Тухбатуллин¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

MULTIPARAMETER ULTRASOUND DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER: A REVIEW OF THE LITERATURE

M.Z. Khasanov^{1,2}, M.G. Tuxhatullin¹

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

²Tatarstan Cancer Center, Kazan

Хасанов Марат Зуфарович – аспирант кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7-903-388-64-28, e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Khasanov M.Z. – postgraduate student of the Ultrasonic Diagnostic Department of Kazan State Medical Academy — Branch of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012, tel. +7-903-388-64-28, e-mail: marat_khasan@rambler.ru

Реферат. В обзоре представлены данные отечественной и зарубежной литературы о диагностических возможностях мультипараметрического ультразвука в диагностике рака предстательной железы. Проанализированы достоинства и недостатки различных ультразвуковых методик в диагностике рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ультразвуковое исследование, мультипараметрический ультразвук, контраст усиленный ультразвук, эластография сдвиговой волной.

Abstract. The review presents data of domestic and foreign literature on the diagnostic capabilities of multiparametric ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. The advantages and disadvantages of various ultrasound techniques in the diagnosis of prostate cancer have been analyzed.

Key words: prostate cancer, ultrasound, multiparametric ultrasound, contrast enhanced ultrasound, shear wave elastography.

Рак предстательной железы (РПЖ) является актуальной проблемой современного здравоохранения и второй наиболее распространенной злокачественной опухолью мужского населения [1]. В РФ РПЖ в структуре онкологических заболеваний у мужчин занимает 2-е ранговое место и демонстрирует уверенный рост заболеваемости и смертности [2]. Своевременная диагностика РПЖ, оценка его агрессивности обеспечивает эффективное управление болезнью и улучшает прогноз заболевания [7]. Стандартный скрининг РПЖ включает сочетание пальцевого ректального исследования (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и ультразвуковое исследо-

вание (УЗИ) предстательной железы. Общеизвестно, что РПЖ в обязательном порядке требует морфологической верификации, а также определения степени дифференцировки опухоли [4]. Данный постулат определяет вектор развитие визуализирующих методик, в том числе для повышения точности прицельной биопсии. Ошибка выборки системных биопсий причина многих ложноотрицательных результатов, когда зачастую значительные опухоли пропускаются или недостаточно оцениваются [5]. Очевидно, что диагностика с помощью систематических неприцельных биопсий далека от идеала, и отсутствие инструмента адекватной визуализации является основным недо-

статком диагностического пути. В связи с этим первоочередное внимание уделяется поиску метода изображения рака предстательной железы, с помощью которого можно было бы заменить систематические неприцельные биопсии на несколько прицельных биопсий. Если визуализирующая методика обладает достаточно высоким уровнем отрицательной прогностической ценности, она должна исключить РПЖ на основе одного изображения, устранив тем самым необходимость проведения системных биопсий у пациентов с подозрением на РПЖ по данным пальцевого ректального исследования (ПРИ) и по уровню ПСА. Инструментальная визуализация предстательной железы сосредоточена на двух платформах: магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвука. МРТ обладает различными модальностями. Поскольку каждая из них в отдельности не обладает достаточной диагностической точностью, в современной литературе рекомендуется комбинировать их в мультипараметрический МРТ [6]. Современная ультразвуковая диагностика также располагает рядом технологий, позволяющие говорить об мультипараметрическом ультразвуке. Помимо базисного серошкального изображения выделяют доплерографические режимы, эластографию и контрастусиленное УЗИ. По аналогии с комплексным МРТ, использование комбинации из этих основных режимов ультразвука может потенциально улучшить диагностическую эффективность метода в диагностике РПЖ. В настоящем обзоре представлены основные принципы, эффективность различных ультразвуковых методов и клинические результаты их использования в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования.

Трансректальное УЗИ в серошкальном режиме

Появление серой шкалы в середине 20 века вызвало лавинообразное распространение ультразвука в медицинской практике. На сегодняшний день ультразвуковое исследование в серошкальном режиме является стандартным инструментом визуализации предстательной железы [7]. По данным В-режима можно измерить объем желез, оценить контуры, внутреннюю структуру, также производится руководство направления иглы при систематической биопсии и размещении зерен при брахитерапии [8]. В виду неоспоримых преимуществ в визуализации наибольшее распространение получило трансректальное УЗИ (ТРУЗИ). При данном доступе железа отделена от датчика стенкой прямой кишки, жировой клетчаткой и фасциальной перегородкой. В 1956 г.

впервые были использованы ректальные ультразвуковые датчики [9]. С тех пор достигнуто колоссальное улучшение технологии ТРУЗИ. Современные ультразвуковые аппараты оснащены высокочастотными ректальными датчиками (5-16 МГц), позволяющие получать детальное изображение структуры железы и окружающих тканей. Однако при высокой разрешающей способности, данные получаемые при ТРУЗИ характеризует низкая специфичность. Так, принято считать типичным УЗ признаком раннего РПЖ – гипозоногенное образование в периферической зоне, хотя общая вероятность злокачественного процесса при визуализации данного признака всего лишь 20-25% [10]. Ультразвуковая характеристика разнообразных доброкачественных процессов предстательной железы могут имитировать РПЖ. К ним относятся воспалительные изменения, гранулематозный простатит, расширенные ацинарные железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [11]. Злокачественный процесс также могут имитировать рельефные сосуды периферической зоны, гладкомышечные элементы в области верхушки железы и семявыносящих протоков [12]. Кроме того не все опухоли предстательной железы гипозоногенные, около 35-39% имеют изоэхогенную эхоструктуру, ограничивая потенциал серошкального режима [3, 13]. Так, по данным крупного мультицентрового исследования примерно 40% опухолей предстательной железы не визуализируются при проведении серошкального ТРУЗИ [15]. В таких случаях помогают вторичные признаки, такие как изменения контура, оценка сохранности собственной капсулы и деформация семенных пузырьков. Однако информативность данных признаков для ранних форм РПЖ не высока, их информативность повышается со стадией заболевания. Так, деформация контура и нарушение целостности капсулы отмечается примерно в 30% случаев локализованных форм опухолевого процесса предстательной железы, а деформация семенных пузырьков практически не отмечается [9]. В переходных зонах РПЖ развиваются в 25% случаев, где их также затруднительно диагностировать [14]. В 3% случаев РПЖ может быть гиперэхогенной эхоструктуры [9].

Таким образом, даже при использовании аппаратуры высокого класса многие, как правило, локализованные формы РПЖ пропускаются в В-режиме. В этих случаях заболевание диагностируется при выполнении системных биопсий. Изоэхогенные формы рака простаты обычно выявляются по данным УЗИ при появлении косвенных признаков опухолевого пора-

жения [16]. Эффективность серошкального режима представленная в литературе широко варьируются – чувствительность в пределах от 8 до 88% и специфичность от 42,5 до 99% [17-19]. Прогностическая ценность положительного результата и специфичность в диагностике РПЖ страдают от большого числа ложно положительных результатов, вызванных различными доброкачественными процессами, такие как простатит, доброкачественная гиперплазия, атрофия и инфаркт [20].

Трансректальная ультразвуковая доплерография

Появление доплерографических методик в конце 20 века безусловно расширила диагностические возможности серошкального режима. По их данным можно оценить сосудистый рисунок железы в целом и узловых изменений в частности, степень васкуляризации и гемодинамические показатели кровотока [21]. Развитие РПЖ в клинически значимую болезнь сопровождается ангиогенезом, а увеличение плотности микрососудов ассоциируется с более агрессивными опухолями и худшим прогнозом [22]. Повышенную васкуляризацию ткани злокачественных новообразований отображают доплерографические режимы ультразвука. Оба варианта методики, цветовое и энергетическое картирование кровотока нашли свое применение в оценке сосудистого рисунка предстательной железы. Метод цветового доплеровского картирования (ЦДК) основан на анализе частот доплеровского сдвига и отображает различие скоростей в потоке крови. Разность частот излучаемого и принимаемого эхосигналов пропорциональна скорости частиц кровотока, а также зависит от доплеровского угла [22, 23]. Установлено, что при ЦДК кровотока в злокачественных образованиях предстательной железы регистрируется в опухолях размером не меньше 1 см [23]. Также характерно наличие одиночного гиперваскулярного участка линейным размером не менее 5 мм [24]. Отмечено повышение диагностической эффективности серошкального режима с использованием ЦДК в выявлении РПЖ [24, 25]. Однако усиление кровотока может определяться не только при РПЖ, но при воспалении и других доброкачественных процессах. Другим существенным недостатком ЦДК является ограниченность методики в визуализации мелких сосудов с низкой скоростью кровотока, а также в опухолях размером меньше 2 мм [23, 26].

Энергетическое доплеровское картирование (ЭДК), как более новая методика имеет лучшую чув-

ствительность в демонстрации кровотока в мелких сосудах с низкими скоростями кровотока. Оттенки цвета при ЭДК несут информацию об амплитудах эхосигналов отраженных от элементов крови, а также направление кровотока [23]. По результатам исследования Wilson с соавт., УЗИ с использованием ЭДК оказалось эффективным способом визуализации сосудов при РПЖ, которые коррелирует с оценкой опухолевого процесса по шкале Глисона [27]. По данным С. Но с соавт., в диагностике РПЖ ЭДК имеет чувствительность 96,7%, специфичность – 24,5%, отрицательную предсказательную ценность – 96,4%, а мультифокальная биопсия выполненная под контролем ТРУЗИ с ЭДК 66,7%, 24,5% и 73% соответственно [28]. По результатам исследования Савушкина М.С. с соавторами, гемодинамические показатели у больных с РПЖ, ДГПЖ и простатитом достоверно отличались от данных контрольной группы. Информативность комплексного ТРУЗИ составила: чувствительность – 80%, специфичность – 93%, точность – 75% [29]. Брызгунова О.Е. с соавторами приводят следующие данные об увеличении информативности серошкального режима в диагностике РПЖ за счет добавления доплерографических режимов – чувствительность с 75% до 81%, специфичность с – 40 до 77%, положительная предсказательная ценность – с 45 до 69%, отрицательная предсказательная ценность – с 72 до 83% [30]. ЭДК играет существенную роль в установке стадии РПЖ, диагностируя выход опухоли за пределы железы по данным увеличения плотности сосудов в подкапсульной области, а также за счет визуализации сосудов проходящие сквозь капсулу. Так, по данным А.Б. Богданова чувствительность, специфичность и точность ЭДК в установлении стадийности РПЖ составила 90%, 76% и 66% соответственно [24]. По результатам самого крупного на сегодняшний день исследования, проведенное Айзенбергом с соавт., в ходе которого сравнивали серошкальный ультразвук и энергодопплер с 620 образцами радикальных простатэктомий, было сообщено, что добавление энергодопплера в В-режим улучшает специфичность с 47 до 74% при снижении чувствительности с 58 до 47% [17]. Как видно, результаты исследований сильно различаются между собой, в частности из-за различий в дизайнах исследований и численности обследуемых. ЭДК может обнаруживать питательные сосуды опухоли размером до 1 мм, в то время как размер истинных колеблется в диапазоне от 10 до 50 мкм [17]. Таким образом, обнаружение повышенной васкуляризации доплерографическими режимами не основано

на истинном ангиогенезе микрососудов, а на более крупных опухолевых питательных сосудах с более высоким уровнем поражения по шкале Глисона [31]. Значимое преимущество доплерографических методов над серошкальным ультразвуком в каждом исследовании не может быть универсально продемонстрировано [32].

Контрастусиленное ультразвуковое исследование

Контрастное вещество – препарат, вводимый в полый орган, полость в организме или кровеносный сосуд и обеспечивающий контрастное усиление визуализации при лучевых методах исследования. Контраст усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) – исследование определенного органа или системы в сочетании с внутривенным (или другим) введением в организм контрастного препарата, обеспечивающего контрастное усиление визуализации определенной степени выраженности [33].

Ультразвуковые контрастные препараты (УКП) содержат микропузырьки инертного газа стабилизированные оболочкой из липидов или галактозы средним диаметром 1.9-2.5 микрометров, что сопоставимо с размерами эритроцитов [34]. Микропузырьки ультразвуковых контрастных веществ вводят внутривенно, они проходят через легочное кровообращение, а затем усиливают сосуды конечных органов. Ультразвуковые контрастные агенты второго поколения при использовании низкого механического индекса ($MI < 0.2$) имеют более длительную продолжительность действия. При этом нелинейные колебания микропузырьков в поле ультразвука вызывают нелинейные отражения, которые можно отличить от линейных отражений тканей. Это позволяет получать изображения, достаточно чувствительные для обнаружения одного единственного микропузырька, и, следовательно, визуализации истинной микроциркуляции кровотока [35]. Граница раздела фаз между пузырьками и водной средой является зеркалом для ультразвуковых лучей, благодаря чему повышается эхогенность крови и усиливается контрастность между кровью и окружающими тканями [33, 36]. УКП циркулируют исключительно в крови и не выходят за пределы сосудистого русла, а благодаря размерам свободно проходят микроциркуляторную систему [22].

Наиболее распространенный УКП в мире, это препарат второго поколения Соновью (производитель Bracco Swiss SA, Италия). Использование его было одобрено в 2001 г. Европейским медицинским агент-

ством. В РФ это единственный зарегистрированный УКП, допущенный к применению 5 августа 2013 года [33]. Данный препарат при своей высокой диагностической эффективности безопасен и характеризуется единичными случаями побочных эффектов [37].

Простата является органом с обильным кровоснабжением. Артериальное кровоснабжение предстательной железы осуществляется от ветвей нижних пузырных, средних геморроидальных артерий и срамной артерии, которые проходят по задней поверхности мочевого пузыря. Конечными ветвями данных сосудов являются простатическая и внутренняя пузырная артерии. Все эти сосуды связаны между собой множественными анастомозами. Венозный отток происходит по предстательному венозному сплетению во внутреннюю подвздошную вену [3, 9].

Отмечена четкая связь плотности микрососудов с наличием РПЖ [38]. Как уже было выше отмечено, размеры истинных опухолевых микрососудов находятся в диапазоне 10-50 мкм, в то время как средний размер микропузырьков УКП (1.9-2.5 мкм) сопоставим с размерами эритроцитов [22]. Благодаря этому КУУЗИ может выявить данные микрососуды. При КУУЗИ для злокачественных новообразований наиболее характерно асимметрично быстрый приток УКП в артериальную фазу и быстрое вымывание в венозную, очаговое усиление и асимметрия внутрипростатических сосудов [39].

Sedelaar с соавт. впервые продемонстрировали, что плотность микрососудов связана с РПЖ. Используя контраст-усиленное объемное ЭДК они смогли диагностировать в среднем 86% случаев РПЖ у 70 пациентов, запланированных на радикальную простатэктомию [40]. Mitterberger с соавт. на большом материале (1776 мужчин) сравнивали диагностическую эффективность прицельной биопсии из пяти точек под контраст усиленным трансректальным доплеровским ультразвуковым контролем и системной биопсии из десяти точек. Результаты исследования показали значительно более высокий положительный процент выявляемости РПЖ для прицельных биопсий по сравнению с системными – 11 против 5% [41]. В меньшем исследовании Taverna с соавт. не смогли продемонстрировать превосходство прицельных биопсий под контролем контраст усиленного ЭДК над биопсиями под контролем серошкального ультразвука и ЭДК [32]. Хie с соавт. оценили диагностические возможности прицельной биопсии в диагностике РПЖ с использованием серошкального режима, энергодопплера и КУУЗИ. Изолированное использование

только КУУЗИ существенно не улучшило диагностическую эффективность прицельной биопсии. Максимальную эффективность показала биопсия с использованием всех трех методик [42]. По данным другого многоцентрового клинического исследования, КУУЗИ увеличила процент диагностики РПЖ, указывая на то, что диагностика с использованием прицельной биопсии вместо систематической биопсии будет полезна в обнаружении РПЖ [43]. Zhao с соавт. продемонстрировали потенциал КУУЗИ в улучшении показателей прицельной биопсии в выявляемости РПЖ, однако пришли к выводу, что от систематических биопсий пока нельзя отказаться [44].

Одним из недостатков КУУЗИ является субъективная интерпретация исследователя визуального ряда и низкая воспроизводимость результатов исследования. Поэтому необходимы не только субъективные, но и количественные оценки. В связи с этим активно разрабатываются методы количественного анализа параметров кровотока КУУЗИ, которые помогают предсказать является ли ткань злокачественной используя различные модели кровотока. Считается, что количественная оценка способна улучшить точность и уменьшить операторзависимость, связанную с интерпретацией результатов КУУЗИ [45]. Jiang с соавт. обнаружили, что развитие неоваскуляризации при РПЖ характеризуется увеличением пика интенсивности при КУУЗИ, который был значительно выше, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [46]. Их исследование также показало, что локализация опухолевых очагов и их оценка по шкале Глисона были влияющими факторами на значения пика интенсивности. Jung с соавт. проводили количественный анализ кривой время-интенсивность у двадцати пациентов запланированных на радикальную простатэктомию. Гистологическое исследование выявило 34 очага РПЖ у 20 пациентов. В 30 из 34 очагов ранняя диагностика была осуществлена путем количественной оценки изображений КУУЗИ [47]. Еще одним ограничением КУУЗИ является то, что регистрация накопления и вымывания контрастного агента занимает около 2 мин. и за один раз можно записать только одну плоскость. Интервал 3-5 минут требует большего количества УКП. Использование 3D эндоректальных датчиков, поддерживающих контрастную программу, позволит провести 3D (4D) сканирование всей железы за одну болюсную инъекцию УКП. Однако наличие таких ультразвуковых систем ограничено, и пока нет опубликованных данных по использованию 4D контраст усиленного ультразвука [48, 49].

Справедливости ради надо отметить, что некоторые отчеты говорят, что контраст усиленное ТРУЗИ не только имеет ограниченный диагностический коэффициент полезного действия, но и отнимает много времени и средств [32, 50]. На сегодняшний день реальные преимущества данной методики остаются спорными и требуют дальнейшего изучения [51].

Ультразвуковая эластография

В 1991 году учеными из Хьюстона (США) впервые был разработан термин «эластография» (от лат. elasticus – «упругий»), обозначающий методы дифференциации биологических тканей по их жесткости с помощью ультразвуковых аппаратов или магниторезонансных томографов [52]. По сути, эти методики являются альтернативной пальпацией, но с более высокой разрешающей способностью. Эластографию так и принято называть – «виртуальная пальпация». Со времен Гиппократов высокая плотность или жесткость новообразований ассоциируется с злокачественным процессом. Данная зависимость лежит в основе информативности эластографии.

Жесткость биологических тканей количественно выражается модулем упругости (модулем Юнга), который характеризует свойства мягких тканей сопротивляться растяжению/сжатию при упругой деформации [53].

В медицинскую практику ультразвуковая эластография стала активно внедряться с 2010 года. С ее открытием произошел качественный прорыв в дифференциальной диагностике очаговой патологии поверхностно расположенных органов. В настоящее время активно ведутся исследования по использованию эластографии в диагностике заболеваний различных органов. В зависимости от способа генерации деформаций и методов расчета модуля Юнга выделяют две основные разновидности эластографии: компрессионная эластография (КЭГ) и эластография сдвиговой волной (ЭСВ) [54].

Таким образом, ультразвуковая эластография – специальная методика «дистанционной пальпации» тканей, позволяющая измерять и отображать биомеханические свойства, связанные с «восстанавливающими» силами в ткани, которые действуют против деформации сдвига, реализованные в современных ультразвуковых диагностических приборах.

Компрессионная эластография

Развитие эластографии началось с компрессионной эластографии (compression elastography,

quasistatic ultrasound elastography, strain imaging, static strain imaging) [55]. Оценка упругих свойств тканей при данной разновидности эластографии осуществляется путем сравнения изображений их до и после сжатия, осуществляемого ультразвуковым датчиком. Методика основана на уравнении $E = \sigma / \epsilon$, где E – модуль упругости Юнга, σ – величина компрессии, ϵ – относительная деформация столбика ткани. Эластограммы оцениваются по характеру цветового картирования, выбор цветовой гаммы произволен. В большинстве УЗ аппаратов, более жесткие участки окрашиваются в синие цвета, а более мягкие – в красные. КЭГ позволяет оценить упругие свойства тканей различных органов. Отношение показателей упругости принимаются за индекс жесткости или от англ. «strain ratio» (SR) и является полуколичественной оценкой методики [56]. При проведении КЭГ необходимо обеспечить постоянный контакт датчика с железой и избегать повышенной компрессии. Сила давления датчика регулируется с помощью шкалы контроля качества на экране УЗ сканера [57]. При компрессии важно обеспечить движение датчика точно в осевом направлении, так как именно осевую деформацию проще всего точно зафиксировать [54]. Для выполнения данного условия необходима неподвижная твердая поверхность, что не всегда выполнимо и является одним из ограничивающих факторов методики [58].

КЭГ эффективна в диагностике заболеваний различных органов, так, например, в диагностике рака молочной железы данная методика потенциально может стать золотым стандартом [54]. Мета-анализ 2012 года в оценке эффективности прицельной биопсии по данным КЭГ, проведенный Teng et al., показал чувствительность на уровне 62%, специфичность – 79%, а чувствительность и специфичность по каждому пунктату в отдельности – 34 и 93%, соответственно [59]. В.В. Митьков и соавт. показали следующие значения диагностической эффективности КЭГ в диагностике РПЖ: чувствительность — 85,0%, специфичность — 78,8%, положительное предсказательное значение — 70,8%, отрицательное предсказательное значение – 89,7%, точность — 81,1% [60].

Главный недостаток метода заключается в том, что цветовая карта автоматически масштабируется между самой мягкой и самой твердой тканью в отображаемом поле и не содержит абсолютной меры эластичности, то есть нет количественной оценки метода и сравнение жесткости между пациентами [61]. Субъективная интерпретация эластограмм и затруднение в стандартизации циклического сжатия датчиком желе-

зы в нужном направлении добавляют значительную зависимость изображения компрессионной эластографии. Таким образом, КЭГ демонстрирует хорошие результаты с явным дополнительным диагностическим значением для серошкального режима, однако есть серьезные ограничения метода которые надо принимать во внимание [49].

Эластография сдвиговой волной

Эластография сдвиговой волны (ЭСВ) – это новый метод, который оценивает жесткость биологических тканей, измеряя скорость прохождения поперечной волны через них. Физически сдвиговая волна – это упругая поперечная волна (в отличие от продольной ультразвуковой), которая вызывает смещение частиц среды перпендикулярно направлению распространения волны. Сдвиговая волна, индуцированная внутри ткани фокусированным ультразвуковым лучом, распространяется быстрее через более жесткие ткани [62]. Скорость распространения поперечных волн связано с модулем Юнга и отображается как цветная карта [61]. Есть два очевидных преимущества данной методики: ЭСВ не требует ручного циклического сжатия простаты и возможна количественная оценка, потому что скорость сдвиговой волны и модуль Юнга являются абсолютными значениями. Распространяются сдвиговые волны в основном в твердых телах, в жидкой однородной среде без вязкости они возникать не могут [54].

Методика основана на уравнении $E = 3 \cdot \rho \cdot C^2$, где E — модуль упругости Юнга, кПа, C — скорость сдвиговой волны (м/с), ρ — плотность вещества (кг/м³).

Из данной формулы видно, что скоростные показатели находятся в прямой зависимости от показателей упругости ткани [52, 56].

Выделяют две основные разновидности эластографии сдвиговой волны: точечная и двумерная.

Точечная эластография позволяет оценивать скорость сдвиговой волны в выбранной зоне интереса, устанавливаемой под контролем серошкальной эхографии. Данная методика впервые была предложена компанией Siemens (Германия) в виде ультразвуковой визуализации с усиленным акустическим импульсом (Acoustic Radiation Force Impulse) и назван ARFI-эластографией.

При двумерной эластографии, впервые разработанной компанией Supersonic Imagine (Франция), информация о величинах жесткости ткани в районе интереса (в виде скорости сдвиговой волны или значений модуля Юнга) картируется разными цветами.

Это позволяет более точно измерить и сравнить параметры жесткости в различных участках исследуемого органа [32].

В 1997 г. патент на использование методики количественной оценки сдвига ткани получили A.P. Sarvazyan et al. [63].

В 2011 г. Correas J.M. et al. сообщили об экспериментально полученных количественных данных модуля Юнга предстательной железы. Так, для злокачественных очагов значения Emean составили 55±45 кПа (23-180 кПа), для неизмененных участков периферической зоны – 18±9 кПа, при доброкачественной гиперплазии и очаговом простатите – 19±5 кПа (12-28 кПа) (p<0,01). Индекс жесткости SWE_ratio между злокачественным очагом и прилежащей неизмененной паренхимы (3,0±1,0) достоверно отличался по сравнению с доброкачественными узловыми изменениями (1,0±0,20) (p<0,01) [64].

Также по результатам этого исследования были рассчитаны чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного теста и предсказательная ценность отрицательного теста в диагностике РПЖ для каждого режима УЗИ (серошкальное изображение с доплерографией, КУУЗИ с контрастом Соновью, ЭСВ) и МРТ с контрастированием (см. табл.). Как следует из таблицы, максимальную диагностическую эффективность показала ЭСВ.

Данная группа авторов в более поздней работе определили порог жесткости для РПЖ в 35 кПа; у большинства пациентов (96%) с более высокими значениями модуля Юнга был диагностирован злокачественный процесс [65]. Сопоставление результатов эластометрии предстательной железы и данных биопсии у 53 мужчин представлены Barr et al. [62]. По данным их исследования, значение 37 кПа взято в качестве отсечки между доброкачественными и злокачественными процессами. Это значение показало следующие значения информативности ЭСВ в диа-

гностике РПЖ: чувствительность 96%, специфичность 96%, положительное предсказательное значение 69% и отрицательное предсказательное значение равное почти 100%. Модуль Юнга был значительно выше в областях со злокачественной тканью по сравнению с областями гиперплазией, атипией или воспалением. Для РПЖ значения модуля Юнга колебались от 30 до 110 кПа, M±σ – 58,0±20,7 кПа. Авторы делают вывод, что пациентам с повышенным уровнем простатспецифического антигена или с аномальными результатами пальцевого ректального исследования, но при отрицательном значении эластографии сдвиговой волны, можно не проводить биопсию. Использование ЭСВ может значительно снизить ложноотрицательные результаты биопсии в диагностике рака предстательной железы.

В исследовании с похожим дизайном в количестве 50 пациентов Ahmad et al. продемонстрировали чувствительность и специфичность ЭСВ в диагностике РПЖ 90 и 88% соответственно у пациентов с ПСА ниже 20 нг/мл, а у пациентов со значением ПСА выше 20 нг/мл чувствительность и специфичность оказалась равной 93% [66]. Их данные также свидетельствуют о достоверных различиях показателей модуля Юнга при сумме Глисона 7 (163±63 кПа) (M±σ) и 6 (95±28,5 кПа) (P=0,007). Данная тенденция при сумме Глисона 8 (113±20 кПа) не отмечалась.

В работе В.В. Митькова и соавт. получены пороговые значения модуля Юнга для РПЖ (Emean ≥ 53,0 кПа и SWE_ratio ≥ 2,0); чувствительность эластографии сдвиговой волны в диагностике РПЖ составила 88,2%, специфичность — 89,2%, положительное предсказательное значение — 88,2%, отрицательное предсказательное значение — 89,2%, точность — 88,7% [67]. А.В. Амосов и соавт. получили следующие значения эластометрии сдвиговой волной: для неизменной предстательной железы – от 0 до 23 кПа, для ДГПЖ – от 23,4 до 50 кПа и для РПЖ – выше 50,5 кПа. Чувствитель-

Таблица. Показатели информативности различных модальностей ультразвука и МРТ в диагностике рака предстательной железы

| | Чувствительность % | Специфичность % | ПЦПТ % | ПЦОТ % |
|-------------|-----------------------|--------------------|-----------|-----------|
| В режим+ЦДК | 50 | 73 | 50 | 73 |
| КУУЗИ | 67 | 86 | 75 | 80 |
| ЭСВ | 90 | 100 | 100 | 94 |
| МРТ | 62 | 78 | 62 | 78 |

Примечание: ПЦПТ – предсказательная ценность положительного теста, ПЦОТ – предсказательная ценность отрицательного теста

ность и специфичность метода в диагностике РПЖ составила 90,8 и 94,6% соответственно, отмечена корреляция значений модуля Юнга с суммой баллов по шкале Глисона [68]. В другой работе этих авторов сообщается, что чувствительность теста «E_{mean}>53,0 кПа – рак предстательной железы» составила 93,1%, специфичность – 95,8%, предсказательная ценность положительного теста – 98,5%, предсказательная ценность отрицательного теста – 82,1%, AUC 0,956. Чувствительность теста «E_{mean}>106,8 кПа – сумма Глисона ≥7» составила 87,9%, специфичность – 76,9%, предсказательная ценность положительного теста – 82,9%, предсказательная ценность отрицательного теста – 83,3%, AUC 0,882 [69]. В нашей работе использование УЭСВ позволило повысить информативность серошкального режима с ЭДК: чувствительность с 73 до 81%, специфичность – с 45 до 89% и точность – с 58 до 84%. Проведенный статистический анализ показал максимальную информативную ценность показателей эластометрии в диагностике РПЖ при значении E_{mean}>46,5 и SWE-ratio>2,6 [70].

В связи вышесказанным, эластографии сдвиговой волной является перспективным неинвазивным методом в диагностике РПЖ, данные которой значительно повышают информативность ультразвукового исследования и характеризуются хорошей воспроизводимостью. Однако очевидна необходимость и значимость в дальнейшем изучении метода для определения его места в рамках мультипараметрической ультразвуковой диагностики рака предстательной железы.

Заключение

Обсуждаемые ультразвуковые режимы используют разные физические свойства злокачественной ткани: серошкальный ультразвук визуализирует анатомическую структуру, доплерографические режимы демонстрируют увеличенную макрососудистость, контраст усиленный ультразвук микрососудистость и эластография повышенную жесткость. Имеющиеся данные подтверждают, что объединение различных ультразвуковых методов в мультипараметрический ультразвук значительно улучшают диагностическую эффективность рака предстательной железы.

Комплексное использование этих модальностей имеет потенциал для выявления большего количества опухолей, за счет дополнительных характеристик подозрительных участков. Чтобы раскрыть полный потенциал мПУЗ должны быть разработаны оптималь-

ный алгоритм и стандартизированные протоколы результатов мультипараметрической визуализации. Эффективно сочетая данные методы, направленные на разные свойства злокачественной ткани, может быть построен ценный клинический инструмент с преимуществом ультразвука.

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – №61. – P. 69-90.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017.
3. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н. Ультразвуковая диагностика предстательной железы в современной урологической практике. – М.: Издательский дом «Видар-М», 2012. – 288 с.
4. Петров С.Б., Ракул С.А., Живов А.В., и др. Клиническое стадирование рака предстательной железы при ее первичной биопсии // *Онкоурология.* – 2010. – Т. 2. – С. 45-48.
5. Bjurlin M.A., Carter H.B., Schellhammer P. et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing // *J. Urol.* – 2013. – 189. – P. 2039-2046. doi:10.1016/j.juro.2013.02.072
6. Hoeks C.M.A., Scheenen T.W.J., Vos P.C. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging // *Radiology.* – 2011. – 261 (1). – P. 46-66.
7. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 // *Eur. Urol.* – 2014. – 65. – P. 124-137. doi:10.1016/j.eururo.2013.09.046
8. Pummer K., Rieken M., Augustin H. et al. Innovations in diagnostic imaging of localized prostate cancer // *World J. Urol.* – 2013. – 32. – P. 881-890. doi:10.1007/s00345-013-1172-6.
9. Шолохов В.Н., Бухаркин Б.В., Лепэдату П.И. Ультразвуковая томография в диагностике рака предстательной железы. Руководство для врачей. – 1-е изд. – М., 2006. – 112 с.
10. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography // *J. Urol.* – 1994. – 152. – P. 1520-1525.

11. Sheth S., Hamper U.M., Walsh P.C., Holtz P.M., Epstein J.I. Transrectal ultrasonography in stage A adenocarcinoma of the prostate: a sonographic-pathologic correlation // *Radiology*. – 1991. – 179. – P. 35-39.
12. Hamper U.M., Sheth S., Walsh P.C., et al. Stage B adenocarcinoma of the prostate: transrectal US and pathologic correlation of nonmalignant hypoechoic peripheral zone lesions // *Radiology*. – 1991. – 180. – P. 101-104.
13. Heijmink S.W.T.P.J., Fütterer J.J., Strum S.S. et al. State-of-the-art uroradiologic imaging in the diagnosis of prostate cancer // *Acta Oncol.* – 2011. – 50 (Suppl. 1). – P. 25-38. doi:10.3109/0284186X.2010.578369
14. Babaian R.J. Extended field prostate biopsy enhances cancer detection // *Urol.* – 2000. – Vol. 55. – P. 453-456.
15. Rifkin M.D., Zerhouni E.A., Gatsonis C.A. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer: results of a multiinstitutional cooperative trial // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – 323. – P. 621-626.
16. Ультразвуковая диагностика. Практическое решение клинических проблем. Т. 2: пер. с англ. / Э.И. Блют. – М.: Мед. лит., 2015. – 176 с.: ил.
17. Eisenberg M.L., Cowan J.E., Carroll P.R., Shinohara K. The adjunctive use of power Doppler imaging in the preoperative assessment of prostate cancer // *BJU Int.* – 2010. – 105. – P. 1237-1241. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08958.x
18. Brock M., von Bodman C., Sommerer F. et al. Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy // *BJU Int.* – 2011. – 108. – P. 217-222. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10209.x
19. Zalesky M., Urban M., Smerhovská Z. et al. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer // *Int. J. Urol.* – 2008. – 15. – P. 68-75. doi:10.1111/j.1442-2042.2007.01926.x; discussion 75
20. Ellis J., Tempeny C., Sarin M.S. et al. MR imaging and sonography of early prostatic cancer: pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis // *Am. J. Roentgenol.* – 1994. – 162. – P. 865-872.
21. Михалева Л., Пушкарь Д., Ткаченко Е., Рудоманова И. Кровоснабжение предстательной железы при ее доброкачественных и злокачественных новообразованиях // *Врач.* – 2006. – №6. – С. 66-67.
22. Russo G., Mischi M., Scheepens W. et al. Angiogenesis in prostate cancer: onset, progression and imaging // *BJU Int.* – 2012. – 110. – P. E794-E808. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11444.x.
23. Карман А.В., Дударев В.С., Леусик Е.А. Трансректальное ультразвуковое исследование в диагностике рака предстательной железы // *Онкологический журнал.* – 2013. – Т. 7, №3 (27). – С. 66-74.
24. Богданов А.Б. Энергетическое доплеровское картирование в стадировании рака предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 119 с.
25. Sen J. et al. Role of color doppler imaging in detecting prostate cancer // *Asian J. Surg.* – 2008. – Vol. 31. – P. 16-19.
26. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men // *J. Urol.* – 1994. – 151. – P. 1283-1290.
27. Wilson N.M., Masoud A.M., Barsoum H.B., et al. Correlation of power Doppler with microvessel density in assessing prostate needle biopsy // *Clin. Radiol.* – 2004. – 59. – P. 946-950.
28. Ho C. et al. Evaluation of power Doppler ultrasonography for prostate biopsy in men with elevated serum prostate specific antigen levels // *Clin. Ter.* – 2012. – Vol. 163. – P. 211-214.
29. Савушкин М.С., Белова И.Б. Возможности трансректальной доплерографии в диагностике заболеваний предстательной железы // *Ученые записки Орловского Государственного Университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки.* – 2012. – №6-1. – С. 307-310.
30. Брызгунова О.Е., Власов В.В., Лактионов И.И. Современные методы диагностики рака предстательной железы // *Биомедицинская химия.* – 2007. – Т. 53. – С. 128-139.
31. Nelson E.D., Slotoroff C.B., Gomella L.G., Halpern E.J. Targeted biopsy of the prostate: the impact of color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and Gleason score. // *Urology.* – 2007. – 70. – P. 1136-1140. doi:10.1016/j.urology.2007.07.067
32. Taverna G., Morandi G., Seveso M. et al. Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling // *BJU Int.* – 2011. – 108. – P. 1723-1727.
33. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., и др. Уль-

- тразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов. – М.: Видар-М, 2015. – 144 с.
34. Talab S.S., Preston M.A., Elmi A., Tabatabaei S. Prostate cancer imaging: what the urologist wants to know // *Radiol. Clin. N. Am.* – 2012. – 50. – P. 1015-1041. doi:10.1016/j.rcl.2012.08.004
 35. Smeenge M., Mischi M., Laguna Pes M.P. et al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer // *World J. Urol.* – 2011. – 29. – P. 581-587. doi:10.1007/s00345-011-0747-3
 36. Futoshi S., Hiroji U. The Utility and Limitations of Contrast-Enhanced Ultrasound for the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer // *Sensors.* – 2015. – 15. – P. 4947-4957. doi:10.3390/s150304947
 37. Claudon M., Cosgrove D., Albrecht T. et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) – update 2008 // *Ultraschall Med.* – 2008. – 29. – P. 28-44.
 38. Sedelaar J.P.M., Van Leenders G.J.L.H., Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al. Microvessel density: correlation between contrast ultrasonography and histology of prostate cancer // *Eur. Urol.* – 2001. – 40. – P. 285-293.
 39. Seitz M., Gratzke C., Schlenker B. et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer // *Urol. Oncol.* – 2011. – 29. – P. 295-301. doi:10.1016/j.urolonc.2009.03.032
 40. Sedelaar J.P.M., van Leenders G.J.L.H., Goossen T.E.B. et al. Value of contrast ultrasonography in the detection of significant prostate cancer: correlation with radical prostatectomy specimens // *Prostate.* – 2002. – 53. – P. 246-253. doi:10.1002/pros.10145
 41. Mitterberger M.J., Aigner F., Horninger W., et al. Comparative efficiency of contrast enhanced colour Doppler ultrasound targeted versus systematic biopsy for prostate cancer detection // *Eur. Radiol.* – 2010. – 20. – P. 2791-2796.
 42. Xie S.W., Li H.L., Du J., et al. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: Comparison with conventional ultrasonography // *BJU Int.* – 2012. – 109. – P. 1620-1626.
 43. Uemura H., Sano F., Nomiya A., et al. Usefulness of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in imaging and detection of prostate cancer: Phase II multicenter clinical trial // *World J. Urol.* – 2013. – 31. – P. 1123-1128.
 44. Zhao H.X., Xia C.X., Yin H.X., et al. The value and limitations of contrast-enhanced transrectal ultrasonography for the detection of prostate cancer // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – 82. – P. 641-647.
 45. Smeenge M., Mischi M., Laguna Pes M.P. et al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer // *World J. Urol.* – 2011. – 29. – P. 581-587. doi:10.1007/s00345-011-0747-3
 46. Jiang J., Chen Y.Q., Zhu Y.K., et al. Factors influencing the degree of enhancement of prostate cancer on contrast-enhanced transrectal ultrasonography: Correlation with biopsy and radical prostatectomy specimens // *Br. J. Radiol.* – 2012. – 85. – P. 979-986.
 47. Jung E.M., Wiggermann P., Greis C. et al. First results of endocavity evaluation of the microvascularization of malignant prostate tumors using contrast enhanced ultrasound (CEUS) including perfusion analysis: first results // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2012. – 52. – P. 167-177. doi:10.3233/CH-2012-1594
 48. Futoshi S., Hiroji U. The Utility and Limitations of Contrast-Enhanced Ultrasound for the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer // *Sensors.* – 2015. – 15. – P. 4947-4957. doi:10.3390/s150304947
 49. Arnoud P., Massimo M., Jean de la R., Hessel W. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review // *World J. Urol.* – 2015. – 33. – P. 1651-1659. doi 10.1007/s00345-015-1523-6
 50. Seitz M., Gratzke C., Schlenker B., et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer // *Urol. Oncol.* – 2011. – 29. – P. 295-301.
 51. Wink M., Frauscher F., Cosgrove D., et al. Contrast-Enhanced Ultrasound and Prostate Cancer; A Multicentre European Research Coordination Project // *Eur. Urol.* – 2008. – 54. – P. 982-993.
 52. Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H., et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues // *Ultrason Imaging.* – 1991. – Vol. 13. – P. 111-134.
 53. Тухбатуллин М.Г., Галеева З.М., Баистракова А.Е. Ультразвуковая эластография // Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов / Под ред. М.Г. Тухбатуллина. – Казань: Медицинская книга, 2016. – С. 119-130.
 54. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике // *Медицинский алфавит.* – 2013. – Т. 3-4, №23. – С. 5-21.
 55. Frey H. Real-time elastography: a new ultrasound procedure for reconstruction of tissue elasticity // *Radiologe.* – 2003. – Vol. 43, №10. – P. 850-855.

56. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Ультразвуковая эластография (обзор) // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. – 2013. – №1-2. – С. 14-19.
57. Карман А.В., Дударев В.С., Леусик Е.А. Трансректальное ультразвуковое исследование в диагностике рака предстательной железы // Онкологический журнал. – 2013. – Т. 7, №3 (27). – С. 66-74.
58. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвиговая эластография и эластометрия паренхимы печени // Променева діагностика, променева терапія. – 2014. – С. 1-2.
59. Teng J., Chen M., Gao Y et al. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: a meta-analysis // BJU Int. – 2012. – 110. – P. 614-620. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11344.x
60. Митьков В.В., Васильева А.К., Митькова М.Д. Возможности ультразвуковой эластографии в диагностике рака предстательной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – №3. – С. 13.
61. Correas J.M., Tissier A.M., Khairoune A. et al. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art // Diagn. Interv. Imaging. – 2013. – 94. – P. 551-560. doi:10.1016/j.diii.2013.01.017
62. Barr R.G., Memo R., Schaub C.R. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results // Ultrasound Q. – 2012. – Vol. 28, №1. – P. 13-20. doi:10.1097/RUQ.0b013e318249f594
63. Sarvazyan A., Rudenko O.V., Swanson S.D. et al. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics // Ultrasound Med. Biol. – 1998. – Vol. 24, №9. – P. 1419-1435.
64. Correas J.M., Khairoune A., Tissier A.M. et al. Transrectal quantitative Shear Wave Elastography: application to prostate cancer. A feasibility study // Poster presented at the European Congress of Radiology. Vienna. – 2011. – Abstract. – P. 17480.
65. Correas J.M., Tissier A.M., Khairoune A. et al. Prostate cancer: diagnostic performance of real time shear wave elastography // Radiology. – 2015. – 275 (1). – P. 280-9.
66. Ahmad S., Cao R., Varghese T. et al. Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer // Surg. Endosc. – 2013. – 27. – P. 3280-3287. doi:10.1007/s00464-013-2906-7
67. Митьков В.В., Васильева А.К., Митькова М.Д. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны у больных с подозрением на рак предстательной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – №6. – С. 18-29.
68. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Аркадьев А.М. и др. Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, №2. – С. 74-79.
69. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Лернер Ю.В. и др. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы (ретроспективное исследование) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – №4. – С. 10-17.
70. Хасанов М.З., Тухбатуллин М.Г., Савельева Н.А. Роль ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в диагностике рака предстательной железы // Практическая медицина. – 2017. – №7 (108). – С. 156-159.

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

(Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Общие правила

1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (решение ВАК РФ).

2. Журнал издается на русском языке с периодичностью 4 номера в год.

3. Журнал публикует обзоры, лекции, оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики по онкологии.

4. Журнал имеет сайт в интернете: www.oncovestnik.ru, на котором представлено содержание всех выпусков журнала, полные тексты статей.

5. Публикация статей для авторов бесплатная.

6. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Условия опубликования статьи

1. Работы, представляемые для публикации, должны быть актуальны, иметь новизну материала и ценность в теоретическом и практическом аспектах.

2. Научные результаты в статьях должны быть обработаны корректными статистическими методами.

3. Статья должна соответствовать правилам оформления.

4. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором проведена данная работа, с подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения. Текст сопроводительного письма:

Настоящим письмом гарантируем, что научная статья «НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам научных исследований. Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией «Поволжский онкологический вестник».

Общие правила оформления текста

1. Рукопись должна быть представлена на белой бумаге на одной стороне листа формата А4, шрифт Times New Roman через 1.5 интервала 14 пунктов, с полями сверху, снизу и справа 20 мм, слева — 30 мм,

выравнивание по ширине, без абзацных отступов, без переносов, начало первого абзаца — пропуск строки.

2. Статья принимается в 2-х экземплярах с электронной копией данного материала в текстовом редакторе в формате .doc или .rtf (по e-mail и дублироваться на бумажном носителе).

3. Резюме, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, перечень сокращений печатается на отдельных листах.

4. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок или таблица, определяется пустыми строками, между которыми указываются номер рисунка или таблицы. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

5. Рисунки, диаграммы, фотографии (черно-белые и цветные) должны быть представлены в графических форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi. В тексте должна быть ссылка на соответствующий рисунок.

6. Таблицы — сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте и должны быть обработаны статистически.

7. В конце статьи приводятся сведения обо всех авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, место работы, должность, телефон, e-mail. Все авторы напротив своей фамилии ставят подпись.

8. Все страницы должны быть пронумерованы.

9. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в аннотации), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

Объем и структуры статьи

1. Объем оригинальной статьи не должен превышать 10 страниц (до 30 ссылок), заметок из практики — 3-4 страницы, для обзоров и лекция — до 12 страниц (до 60 ссылок).

2. Структура статьи.

Титульный лист: Копирайт ©, индекс УДК (www.udc.biblio.uspu.ru., www.kod-udk.narod.ru., www.gyurnal.ru/udk/ru/), название статьи — прописные буквы, инициалы и фамилия авторов, официальные названия учреждений, где выполнена работа, фамилия, имя, отчество автора, с которым редакция может вести переписку, его точный почтовый и электронный адрес, контактный телефон. Данный блок должен быть представлен на русском и на английском языках.

Образец

© О.В. Моров, Е.Г. Большакова, 2014
УДК 616-006.66, 616-08-039.34

ПОВТОРНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ ПРИ РЕЦИДИВАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.В. Моров, Е.Г. Большакова
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань
Приволжский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Казань

Ответственный автор

Моров Олег Витальевич — руководитель клиники радиотерапии Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РТ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: (843) 519-26-31, +7-987-269-33-96, e-mail: morvaks@mail.ru

Реферат. Локальные рецидивы встречается от 5 до 15 случаев у пациентов с начальной стадией рака молочной железы после проведения органосохраняющих операций с послеоперационной лучевой терапией. Стандартным лечебным мероприятием в этом случае является выполнение мастэктомии. Однако существует определенный опыт проведения повторного органосохраняющего хирургического лечения с повторным облучением. Случаи рецидива рака молочной железы в грудной стенке после мастэктомий представляют достаточно сложную проблему. Хирургическое лечение не дает стойких результатов и проведение его не всегда возможно из-за нерезектабельности опухоли. Опыт повторного облучения рецидивов грудной стенки показывает возможность достижения хороших онкологических результатов с приемлемой поздней токсичностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальный рецидив, повторное облучение.

RE-IRRADIATION THERAPY FOR LOCALLY RECURRENT BREAST CANCER

O.V. Morov, E.G. Bolshakova
Tatarstan Cancer Center, Kazan
Volga Region branch of RCRC named after N.N. Blokhin of the RAMS, Kazan

Main author

Morov O.V. — Head of the Radiotherapy Clinic of Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel.: (843) 519-26-31, +7-987-269-33-96, e-mail: morvaks@mail.ru

Abstract. Local relapses develop from 5 to 15 cases at patients with early breast cancer after breast conservative surgery with adjuvant radiotherapy. Standard medical action in this case is mastectomy. However, there is a certain experience of appointment repeated breast conservative surgery with a repeated irradiation. Cases of relapse of breast cancer in a chest wall after mastectomy is big complexity. Surgical treatment does not give good results and its making is not always possible because of nonresectable tumor. Experience of a repeated irradiation of recurrence of a chest wall gives achievements of good oncological results with acceptable late toxicity.

Key words: breast cancer, locally recurrence, re-irradiation.

Резюме и ключевые слова

Объем резюме до 300 слов, ключевых слов или фраз от 6 до 10 на русском и английском языках. Структура резюме должна включать разделы: «Введение» с описанием актуальности и цели исследования, «Методы», «Результаты» и «Заключение».

Текст оригинальной статьи

Введение — суть, современное состояние, цель и задачи исследования.

Материалы и методы — описываемый материал в основе работы, методы постановки эксперимента, методы статистической обработки материала.

Результаты и обсуждение — излагаются полученные научные результаты и проводится их обсуждение.

Заключение — подводится итог полученных результатов и делаются **выводы**.

Список литературы на языке оригинала: русскоязычные источники кириллицей, англоязычные — латиницей, составляется в алфавитном порядке: сначала отечественные, затем зарубежные авторы. Библиографические ссылки в тексте даются цифрой в квадратных скобках. Не допускаются ссылки на неопубликованные работы.

Обзоры и лекции, разбиваются на разделы по усмотрению автора, краткие сообщения на разделы не разбиваются.

Примеры оформления списка литературы Монография

Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую). Название. Город: Издательство. Год. Общее количество страниц (234 с.).

Глава из книги

Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую). Название главы // Название книги / под ред. А.Б. Иванова. Город: Издательство. Год. С. 1-5.

Статья из сборника

Автор(ы) (фамилии, инициалы, Перечисляются все авторы через запятую). Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. Город: Издательство. Год. С. 1-5.

Тезисы конференции

Автор(ы) (фамилии, инициалы. Перечисляются все авторы через запятую). Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. А.Б. Иванова. Город: Издательство. Год. С. 1-5.

Статья в журнале

Автор(ы). Название статьи // Журнал (возможно принятое сокращенное название). Год. Т. 1, № 1. С. 15-20.

Автореферат

Автор. Название: автореф. дис. ... канд. (докт.) биол. наук. Город. Год. 24 с.

Диссертация

Автор. Название: дис. ... канд. (докт.) биол. наук. Город. Год. 100 с.

Патент

Пат. 4050234 РФ. Название / Автор(ы). Опубл. 10.09.2012. Бюл. изобр. № 4.

Электронный ресурс

Например: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009) (дата последнего посещения)

Список литературы для международных баз цитирования (Web of Science и Scopus)

Учитывая требования международных баз цитирования, библиографические списки входят в англо-язычный блок статьи и поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей), и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все русскоязычные источники литературы. Иностраные источники повторяются полностью.

Транслитерируются фамилии авторов и русскоязычные названия источников. Переводятся на английский язык названия статей, монографий, сборников статей, конференций с указанием после выходных данных, которые даются цифрами, его языка (in Russian). Название источника выделяется курсивом.

Список литературы в латинице может готовиться с помощью систем транслитерации свободного доступа (<http://www.translit.ru>) и переводчика Google. Вручную делать транслитерацию не допускается в целях избегания ошибок.

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1) Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2) Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3) Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования.

4) Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5) В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Описание русскоязычного варианта статьи из журнала

Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Bykov I.I. Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. Vestnik RAMN. 2006; 4: 32-6. (in Russian)

Описание русскоязычной книги (монографии, сборника)

Pokrovskiy V.M., Korot'ko G.F., eds. Human Physiology. [Fiziologiya Cheloveka]. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian)

Latyshev V.N. Tribology of Cutting. vol.1: Frictional Processes in Metal Cutting. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian)

Описание материалов конференций

Sukhareva O.Yu., Galitsina N.A., Shestakova M.V. Retrospective evaluation of the factors that predict the development of type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance. Fifth All-Russian Congress of Diabetes. [Pyaty Vserossiyskiy diabetologicheskiy kongress]. Moscow; 2010: 123. (in Russian)

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. The features of the design of field development with the use of hydraulic fracturing. In: New Energy Saving Subsoil Technologies and the Increasing of the Oil and Gas Impact: Proceedings of the 6th International Symposium. Moscow; 2007: 267-72. (in Russian)

Описание Интернет-ресурса

APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Описание патента

Palkin M.V. The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head. Patent RF N 2280590,; 2006. (in Russian)

Комплектность рукописи

Сопроводительное письмо.
Рукопись.
Титульный лист.
Резюме и ключевые слова.
Текст.
Список литературы.
Список литературы для международных баз цитирования.
Подписи к рисункам и фотографиям.
Рисунки, таблицы, схемы.
Перечень сокращений.

Информация об авторах.

Информация о конфликте интересов/финансировании. Благодарности.

Рецензирование и редактирование

1. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят независимое рецензирование. Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору на доработку.
2. Статья, направленная автору на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в короткие сроки. Возможно проведение рецензирования исправленной статьи.
3. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.
4. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в рукопись, не искажающих ее смысла (литературная и технологическая правка).

**Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29
Республиканский Клинический онкологический диспансер МЗ РТ,
корпус «И», каб. 1-08
Редакция журнала «Поволжский онкологический вестник»
Бурмистрову Михаилу Владимировичу
Тел. +7-917-869-53-07
e-mail: burma71@mail.ru Бурмистрову М.В., oncovestnik@mail.ru**