

Наукова та клінічна діяльність ДУ „Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України” у 2018 році

І.М. Дикан, Б.А. Тарасюк,
І.В. Андрущенко

ДУ «Інститут ядерної медицини
та променевої діагностики
НАМН України»

Клініко-діагностичний центр АМН України «Здоров'я літніх людей» створено на виконання Указу Президента України «Про програму «Здоров'я літніх людей» і офіційно відкрито 6 липня 1999 року (практично установа працювала з січня 1999 р.). Центр був обладнаний найсучаснішим на той час обладнанням, комп'ютерною технікою та програмним забезпеченням (ця тенденція збереглася дотепер). Директором був призначений кандидат медичних наук Володимир Олексійович Рогожин (з 2000 р. — доктор медичних наук). Він зібрав до Центру молодий перспективний колектив, у який увійшли та згодом реалізували свій науковий потенціал: О.Ю. Чувашова, К.П. Гордієнко, Л.А. Мироняк, Ю.П. Терницька, Є.М. Божок, О.В. Рябікін, І.І. Глазовська, Г.О. Скорохода, С.Г. Мазур [6].

У червні 2006 р. директором Центру стала доктор медичних наук, професор Дикан Ірина Миколаївна (з 10 лютого 2012 р. — Інститут ядерної медицини та променевої діагностики) [7].



Сьогодні **директор** Інституту (провідна наукова установа держави у галузі променевої діагностики) — професор Дикан Ірина Миколаївна, член-кореспондент Національної академії медичних наук України (обрана 28.12.2012 р. за спеціальністю «променева діагностика»); лікар вищої категорії, лікар-спеціаліст за спеціальністю «організація і управління охорони здоров'я» (2006); лауреат Державної премії в галузі «Науки і техніки» (2013).

Науковий потенціал Інституту представлений 24 працівниками, з них професорів — 4, докторів наук — 7, кандидатів наук — 14.

Пріоритетними напрямками роботи установи є наступні: наукові дослідження в галузі променевої діагностики та ядерної медицини; висококваліфіковані референтні обстеження із застосуванням високотехнологічних методів променевої діагностики; впровадження нових діагностичних підходів в медичну практику; підготовка лікарів за спеціальностями рентгенологія та ультразвукова діагностика; методична робота із вдосконалення наукових досліджень та навчальних програм з променевої діагностики в Україні.



**Заступник
директора з
наукової роботи**
– Тарасюк Борис
Андрійович, доктор
медичних наук



Учений секретар –
Андрущенко
Ірина Вікторівна,
кандидат
медичних наук.



Головний лікар –
Гордієнко Кирило
Петрович,
кандидат
медичних наук.



**Головний
бухгалтер –**
Збаровська
Лариса
Миколаївна.



**Завідуюча
канцелярією**
Мовчан Оксана
Миколаївна
та **головна
медична сестра**
Діленья Рима
Ішханівна.



Терницька Юлія
Павлівна, завідуюча
відділенням, кандидат
медичних наук,
лікар-рентгенолог
вищої категорії



Жолнерук Олег
Якович, заступник
головного лікаря,
лікар-рентгенолог
вищої категорії



Божок Євген
Миколайович
завідуючий
відділенням, кандидат
медичних наук,
лікар-рентгенолог
вищої категорії



Логаніхіна Катерина
Юрїївна, кандидат
медичних наук,
лікар-рентгенолог



Гребенюк Оксана
Олександрівна,
лікар-рентгенолог



Корчагін Павло
Миколайович,
лікар-рентгенолог
вищої категорії



Кулівник Юрій
Миколайович,
лікар-рентгенолог
вищої категорії



Бутенко Борис
Петрович,
лікар-рентгенолог
першої
кваліфікаційної
категорії



Глобенко Тетяна
Анатоліївна,
завідуюча
відділенням, лікар
вищої категорії



Козаренко Тетяна
Маратівна, доктор
медичних наук,
професор



Мазур Світлана
Георгіївна,
канд. мед. наук,
лікар вищої категорії



Волик Нелла
Кузьмівна, кандидат
медичних наук, лікар
вищої категорії



Коваленко Алла
Володимирівна, лікар
вищої категорії



Коробко Віктор
Федорович, лікар
вищої категорії



Москаленко Наталія
Юліївна, лікар
вищої категорії



Глазовська Ірина
Іванівна, завідувача
відділенням, кандидат
медичних наук,
лікар-невролог
вищої категорії



Іванова Марина
Федорівна, кандидат
медичних наук,
лікар-невролог
вищої категорії



Кравчук Едуард
Юрійович,
лікар-кардіолог



Корсак Ірина
Сергіївна,
лікар-кардіолог



Луценко Олександр
Геннадійович,
кандидат медичних
наук, лікар-терапевт

Інститут має свій веб-сайт (<http://diagra.org>), на якому можна ознайомитись з його науковою та практичною діяльністю (адміністратор сайту – Синюта Сергій Борисович). У розробці – сайт дистанційної освіти і наукових досліджень [9].

На цей час плідно працюють 2 науково-діагностичні підрозділи інституту: онкорадіології та передпухлинних захворювань; загальної та педіатричної радіології; 4 клініко-діагностичних підрозділів інституту: консультативно-поліклінічний; томографії; мамології та загальної рентгенології; ультразвукової діагностики.

Основні напрямками наукової діяльності інституту спрямовані на вивчення неоднорідності діагностичних зображень та їх постпроцесінгу у диференційній діагностиці злоякісних новоутворень, а також на розробку променево-діагностичних критеріїв диференціальної діагностики вроджених та набутих захворювань печінки у дітей і удосконалення FAST-протоколів в галузі невідкладної медицини.

В інституті вдосконалюють методи променевої діагностики ЦНС, серцево-судинної системи,

органів грудної клітки, черевної порожнини, малого тазу (рис. 1).

Шість років працює аспірантура за спеціальністю 14.01.23. – «Променева діагностика та променева терапія». Ефективність аспірантури – 100%. Інститут є закладом, який готує науковців вищої кваліфікації. За роки існування захищено 14 кандидатських та 6 докторських дисертацій.

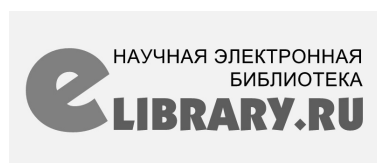
Для фахівців в галузі радіології інститутом з 2010 р. видається **науковий журнал „Лучевая диагностика, лучевая терапия”**, який Наказом МОН України від 06.11.2014 р. № 1279 внесено до Переліку наукових спеціалізованих видань України, де можуть публікуватись результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата медичних наук включено до Переліку наукових фахових видань України. Журнал впевнене відзначив своє п'ятиріччя [1] і в наступному році зустрине 10 річницю видання. У журналі регулярно публікуються річні звіти інституту з наукової та клінічної діяльності [8, 10, 12].



Рис. 1.



Журнал входить до електронної бази даних Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського (**наукові ресурси → наукова періодика України**). Журнал реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України; обробляється та відображається в українському реферативному журналі „Джерело”; індексується у системі GoogleScholar; ВИНІТИ РАН.



**Спільні науково-дослідні роботи
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.
О.С. Коломійченка НАМН України» [20]**

2000-2002 рр. Вивчити КТ та МРТ критерії проростання і проникнення пухлин навколоносових пазух до порожнини черепа.

2001-2003 рр. Вивчити можливості магнітно-резонансної спектроскопії в діагностиці доброякісних і злоякісних пухлин ЛОР-органів.

2004-2006 рр. Вивчити можливості рентгеновської комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії в диференційній діагностиці захворювань скроневої кістки.

2007-2009 рр. Розробити радіологічні критерії оцінки ефективності променевої та хіміотерапії злоякісних пухлин навколоносових пазух.

2010-2012 рр. Розробити критерії діагностики, стадіювання та ефективності променевої терапії раку гортані з урахуванням даних мультidetекторної спіральної комп'ютерної томографії.

2012-2014 рр. Розробити критерії діагностики раку гортані із застосуванням МДКТ-ангіографії, МДКТ-перфузіографії та функціональної МДКТ.

Одеський національний медичний університет

2001-2002 рр. Вивчення можливостей магнітно-резонансної томографії та спектроскопії у диференційній діагностиці новоутворень матки і придатків.

Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України

2002-2004 рр. Дослідження порушень церебральних функцій у пацієнтів різних вікових груп методом функціональної магнітно-резонансної томографії при вогнищевих ураженнях головного мозку.

2003-2005 рр. Розробка методів диференційної діагностики патології хребта з використанням магнітно-резонансної томографії та спектроскопії.

2003-2005 рр. Розробка методів променевої диференційної діагностики при дослідженнях хворих на інсульти в гострому та реабілітаційному періодах.

2005-2007 рр. Дослідження зон рухових функцій в півкулях головного мозку при внутрішньочерепних пухлинах методом функціональної магнітно-резонансної томографії.

2006-2008 рр. Розробка критеріїв прогнозування результатів хірургічного лікування хворих з цереброваскулярною патологією.

2007-2009 рр. Розробка методів діагностики, лікування та вторинної профілактики церебрального вазоспазму при субарахноїдальній геморагії різного генезу.

2008-2010 рр. Комплексна магнітно-резонансна томографія в оцінці структурно-функціональних змін головного мозку при внутрішньочерепних об'ємних утвореннях.

2011– 2013 рр. Дослідити фактори та критерії підвищення ефективності функціонального МРТ діагностичного супроводу нейрохірургічних втручань при внутрішньомозкових пухлинах та артеріовенозних мальформаціях півкуль головного мозку.

Інститут геронтології АМН України ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України

2002-2004 рр. Вікові особливості морфометаболічних та гемодинамічних змін головного мозку та шляхів їх кореляції у хворих на інсульт.

2006-2008 рр. Вивчення можливостей методів променевої діагностики для кількісної оцінки ефективності нейропротекторів і статинів при лікуванні на інсульт.

2009-2011 рр. Вивчити вікові особливості церебральної гемодинаміки та морфо-функціонального стану мозку у хворих із завершеним ішемічним інсультом та його наслідками.

2012-2014 рр. Дослідити вікові особливості церебральної гемодинаміки та нейровізуалізуючі методи біоелектричної активності головного мозку у хворих із геморагічним інсультом у ранньому відновлювальному періоді. **Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України**

2000-2003 рр. Розробити та впровадити в практику охорони здоров'я методи профілактики, ранньої діагностики і реабілітації перинатальних уражень нервової системи новонароджених та дітей раннього віку із групи високого ризику ураження ЦНС.

Інститут урології АМН України

2003-2005 рр. Вивчення метаболізму тканин нирок при патології з використанням методу магнітно-резонансної спектроскопії.

2006-2007 рр. Розробити диференційну діагностику патології передміхурової залози за допомогою методів магнітно-резонансної томографії та спектроскопії.

Кафедра променевої діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

2009-2011 рр. Удосконалити спосіб променевої діагностики патологічних процесів гепатопанкреатодуоденальної зони.

РАДМІР, ДЧП, АО НДІ радіотехнічних вимірювань

2008-2010 рр. Розробка ультразвукових діагностичних методів з режимами візуалізації просторового розподілу пружних властивостей м'яких тканин внутрішніх органів людини та вимірювання в'язко-пружних параметрів у визначеній точці області інтересу.

Власні науково-дослідні роботи

2006-2008 рр. Дослідження можливостей магнітно-резонансної томографії з використанням сучасних контрастуючих засобів на основі гадолінію.

2006-2008 рр. Розробити показання до проведення та удосконалити методику спіральної комп'ютерної томографії з використанням сучасних неіонних контрастних засобів.

2009-2011 рр. Дослідити ефективність магнітно-резонансної томографії в діагностиці захворювань колінного суглоба.

2011 р. Розробити методику комплексної діагностики новоутворень печінки із застосуванням дистанційної УЗ пальпації та МДКТ перфузіографії.

2012-2014 рр. Розробити спосіб МРТ та МДКТ діагностики та діагностичного супроводу хірургічного лікування травматичних ушкоджень колінного суглоба.

2012-2014 рр. Розробити та удосконалити діагностику вогнищевої патології підшлункової залози за допомогою МДКТ-перфузіографії.

2016-2018 рр. Вивчити закономірності кровопостачання та власної васкуляризації злоякісних новоутворень із застосуванням мультифазної мультидетекторної комп'ютерної томографії (МДКТ), МДКТ-ангіографії та МДКТ-перфузіографії.

2016-2018 рр. Вивчення неоднорідності діагностичних зображень в індикації типу морфологічної перебудови органів та тканин із використанням ґрид-технологій (**Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України**).

2016-2018 рр. Розробка критеріїв диференційної та топічної діагностики об'ємних утворень панкреатодуоденальної локалізації на підставі наукоємних способів постпроцесінгу (**Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України**).

2016-2018 рр. Розробка алгоритму інтегральної променевої діагностики макро- та мікроангіопатій, що зумовлені порушенням метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу (**Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України**).

2016-2018 рр. Вивчення структурно-функціональних змін головного мозку при різних стадіях порушення мозкового кровообігу.

2016-2018 рр. Розробка алгоритму застосування комплексу сучасних променевих методів дослідження в діагностичному супроводі лікування різних форм ішемічної хвороби серця.

2018 рік став роком початку виконання нових НДР (2018-2020 рр.).

У 2018 році для проведення НДР застосоване сучасне обладнання (метролог інституту – Федорова Ірина Реомаровна): система ультразвукова діагностична TUS-A500 Aplio – 2 од; система ультраз-

вукова діагностична SSA-7800A Aplio MX; система ультразвукова діагностична SSA-640A Viamo; сканер ультразвуковий діагностичний IE 33 Philips; сканер ультразвуковий діагностичний Voluson 730 Expert; Vivid 4 ; ультразвуковий скануючий прилад Ultima PA для УЗД органів черевної порожнини, трансабдомінального, трансректального дослідження передміхурової залози і трансвагінального дослідження органів малого таза у жінок, ехокардіографії, УЗД грудної та щитоподібної залоз, доплерографії черевної частини аорти та її гілок, судин органів малого таза, кінцівок, голови і шії, транскраніального дослідження артерій головного мозку; Aguilion ONE – 640-зрізовий комп'ютерний томограф – TSX-301A/2C для дослідження центральної нервової системи, хребта, органів черевної порожнини і малого таза, кісток, суглобів, серця, магістральних і вінцевих судин; мамографічна система з томосинтезом SelenaDimensions діагностування рака молочних залоз.

Найважливіші досягнення прикладних НДР за 2018 рік

НДР «Вивчити неоднорідність діагностичних зображень в диференційній діагностиці злоякісних новоутворень»: доведено, що коефіцієнти гетерогенності – інформативні інтегральні показники морфології вексельної текстури комп'ютерних томографічних зображень (та практично усіх класичних діагностичних зображень з вексельною текстурою) [16];

запропоновані коефіцієнти одномірної гетерогенності K_1, K_2, K_3 для вимірювання гетероген-

ності тканин на комп'ютерних томографічних зображеннях на основі рентгенівської щільності зони інтересу [25];

встановлена динаміка коефіцієнтів одномірної гетерогенності K_1, K_2, K_3 в процесі рентгенконтрастування та мультифазного сканування відображає криву накопичення і виведення рентгенконтрастного засобу і дозволяє реалізувати квазіпатогістологічний аналіз пухлин підшлункової залози [25];

встановлені коефіцієнти одномірної гетерогенності для досліджуваних нозологічних форм раку підшлункової залози у різні фази рентгенконтрастування – аденокарцинома ($25,5 \pm 6,1$; $65,7 \pm 6,4$; $90,3 \pm 8,9$; $51,8 \pm 4,4$), цистаденокарцинома ($32,9 \pm 6,3$; $111,5 \pm 9,2$; $110,3 \pm 9,7$; $36,9 \pm 4,5$), ацинарноклітинний ($22,8 \pm 6,0$; $74,6 \pm 6,9$; $69,3 \pm 7,0$; $61,5 \pm 4,9$) та недиференційований рак ($10,4 \pm 4,1$; $26,1 \pm 4,5$; $31,3 \pm 4,6$; $17,6 \pm 2,7$) [25]; доведено діагностичну ефективність запропонованих кількісних показників у диференціальній діагностиці різних форм підшлункової залози; розроблено спосіб діагностики захворювань підшлункової залози, згідно якого використовують МДКТ з рентгенконтрастуванням та вимірюванням у зоні інтересу на комп'ютерних томографічних зображеннях коефіцієнта просторової автокореляції, параметра z-оцінки до і після контрастування, на основі яких визначають запальний процес (панкреатит), доброякісний чи злоякісний характер новоутворень, що може бути застосовано для виявлення злоякісних пухлин підшлункової залози та пухлин інших локалізацій (рис. 2);

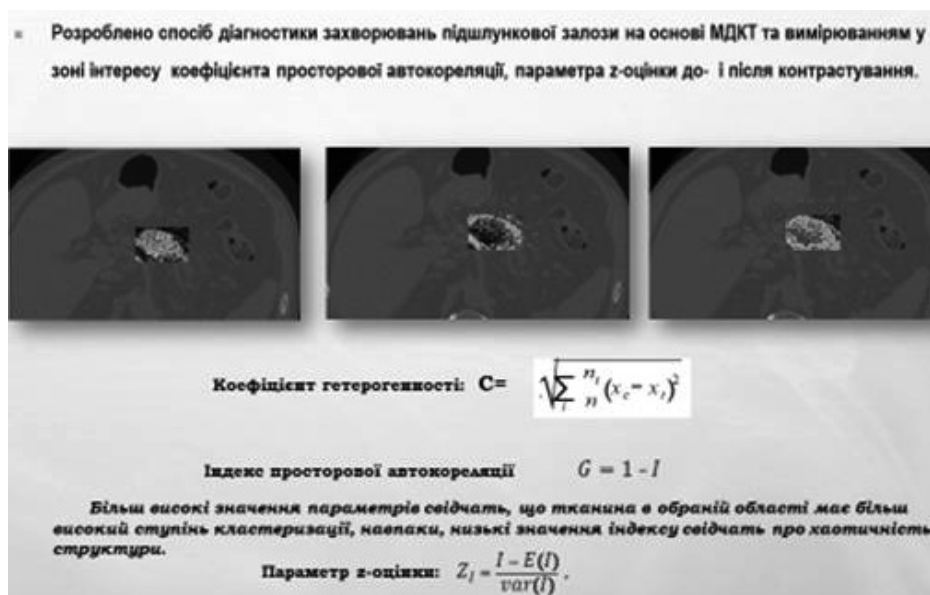


Рис. 2.

вивчено інформативність коефіцієнту двомірної гетерогенності C та градієнта коефіцієнту двомірної гетерогенності ΔC квазіпатогістологічного аналізу пухлин навколоносових пазух.

НДР «Розробити променево-діагностичні критерії диференціальної діагностики вроджених та набутих захворювань печінки у дітей» (рис. 3, 4): доведено достовірне підвищення жорсткості паренхіми при хронічних дифузних захворюваннях печінки від $6,31 \pm 1,67$ кПа при хворобі Вільсона, до $12,72 \pm 6,28$ кПа - при автоімунному гепатиті;

показано, що при застосуванні програми Accoustic Structure Quantification (ASQ) однорідність будови паренхіми печінки за кольором властива пацієнтам з хворобою Вільсона; наявність червоного та жовто-гарячого кольорів стінок дрібних розгалужень портальної системи є проявом фібротичного ушкодження при автоімунному гепатиті;

встановлено, що для автоімунного гепатиту характерними є наступні ехографічні ознаки: потовщення стінок портальної вени від >1 до 3 мм в період маніфестації клінічних проявів; підви-

щення показників жорсткості паренхіми з 4.64 до 11 кПа та вище;

вперше в Україні розробляється комплекс неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки у дітей.

У 2018 році опубліковано 77 наукові праці: 43 – наукові статті (5 опубліковані за кордоном, а 3 з них – у виданнях, що індексуються наукометричними базами WebofScience та Scopus), решта опубліковані у журналах, які входять до міжнародних баз даних; 31 теза доповідей (з них 1 – за кордоном); у співавторстві – два інформаційні листи «Ультразвукова абляція (HIFU) міом тіла матки» та «Алгоритм променевої діагностики при вторинній адентії та плануванні дентальної імплантації у пацієнтів із аномаліями зубних рядів» та монографія «Екстрені ультразвукові обстеження при травмі FAST-протокол». Слід, зокрема, відзначити наступні статті [2-5,13-19,21-29]. Впроваджено 9 науково-практичних розробок у 10 медичних закладах: в клініках наукових установ НАМН, закладах МОЗ, комунальних та приватних закладах України, що підтверджено 23 актами впровадження.

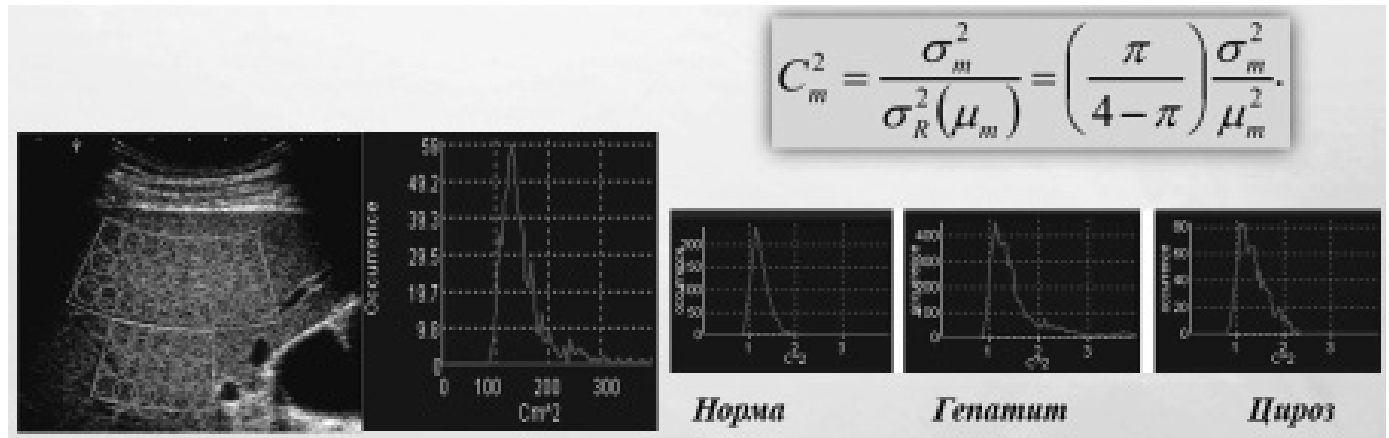


Рис. 3.



Рис. 4.

До інформаційного бюлетеня (додаток до «Журналу Національної академії медичних наук України») подано 3 нововведення. Отримано 3 охоронних документи – патенти України на корисну модель (патентознавець інституту – Канівська Валентина Андріївна).

Пат. № 127727 Україна МПКG01N35/00. Спосіб визначення напруження механізмів компенсації церебральної гемодинаміки у хворих із різними клінічними проявами стенозів сонних артерій високого ступеня Мазур С.Г. Дикан І.М./ заявник і патентовласник ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»; З. у 201711960 від 10.05.2017. Опубл. 27.08.2018. **Пат. № 128685**, Україна МПК G01N33/00. Спосіб діагностики захворювань підшлункової залози / Дикан І.М., Синюта С.Б., Гордієнко К.П.,заявник і патентовласник ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»; З. у 201712182 дата подання заявки: 11.12.2017 Публ.: 10.10.2018. **Пат. 130181**, Україна МПКG01N35/00. Спосіб діагностики аутоімунних захворювань у дітей. /Дикан І.М. Тарасюк Б.А., Коробко В.Ф.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»; З. у 201806393 дата подання 07.06.2018. Опубл. 26.11.2018.

Співпраця

Інститут археології НАН України, відділ біоархеології – робота у сфері вивчення стародавніх органічних залишків (угоду укладено до 2021 року). Третій рік інститут співпрацює з **кафедрою радіології ім. професора Ж.К. Хамзабасва медичного університету Астана (Казахстан)**. **Київський національний університет ім. Тараса Шевченка** – співпраця у підготовці фахівців із ядерної фізики.

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України –спільно виконується прикладна НДР щодо вивчення неоднорідностей діагностичних зображень в диференційній діагностиці злоякісних новоутворень.

ДУ «**Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України**» – спільна прикладна НДР щодо розробки променево-діагностичних критеріїв диференціальної діагностики вроджених та набутих захворювань печінки у дітей.

Українська військово-медична академія МО України – спільна участь у розробці екстреного ультразвукового обстеження при травмі FAST-протокол (рис. 5).

Кафедра радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України – спільно розроблено алгоритм діагностики патологічних змін у жінок із висо-

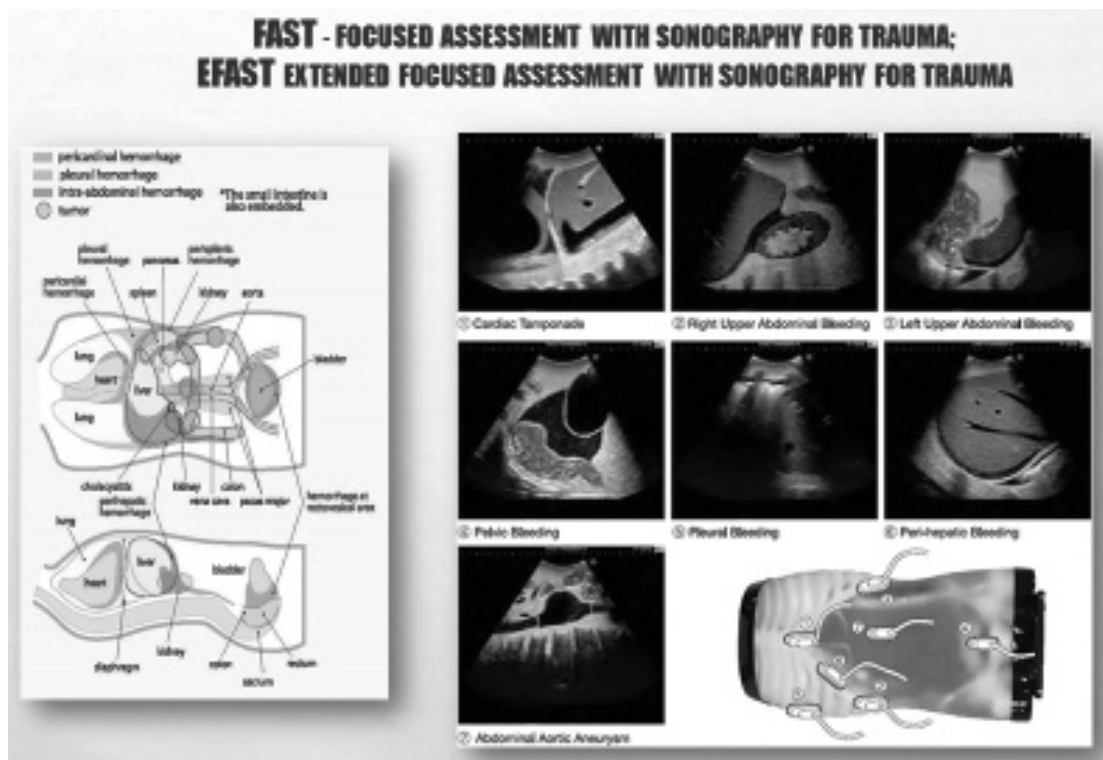


Рис. 5.

кою рентгенологічною щільністю грудних залоз методом цифрового томосинтеза. **Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»** – колегіально розробляються протоколи постпроцесінгової обробки ультразвукових зображень при дифузній патології печінки у дітей.

ДУ «**Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії**» МОЗ України – участь в розробці протоколів комплексного променевого обстеження дітей із вродженими вадами серця. ДУ «**Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України**» – спільна розробка протоколів постпроцесінгу діагностичних зображень захворювань підшлункової залози.

ДУ «**Інститут ендокринології та обміну речовин ім В.П. Комісаренка НАМН України**» – комплексна ультразвукова діагностика діабетичної нефропатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

ДУ «**Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України**» – спільна розробка алгоритму прогнозування реорганізації церебральної гемодинаміки після атеротромботичного ішемічного інсульту у пацієнтів середнього віку та старших за 60 років.

Освіта

У 2018 р. в інституті, який понад 10 років є клінічною базою кафедри радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, підготовку пройшло 67 лікарів-інтернів; 57 лікарів медичних закладів МОЗ України, лікарі-курсанти циклів тематичних удосконалень, циклів спеціалізації стажувалися на робочому місці у всіх відділеннях інституту. Лекції курсанти прослуховують згідно навчальних планів на базі кафедри радіології. Кількість слухачів щороку збільшується, що обумовлено високим кінцевим рівнем підготовки кадрів. Протягом всіх років роботи Міжнародного медичного форуму інститут приймав в його роботі активну участь. У рамках ІХ Міжнародного медичного форуму (2018) проведено науково-практичну конференцію «Інноваційні методи у променевій діагностиці», на якій доповідачі висвітлили результати найсучасніших досягнень установи в галузі променевої діагностики. Крім того, був співучасником у організації та проведенні VI Національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2018» і науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної ультразвукової діагностики».

Участь у наукових медичних форумах

Співробітники інституту приймали активну участь у наукових медичних форумах протягом 2018 року: European Congress of Radiology, 28 February-4 March, Vienna, Austria; Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України, 23 березня 2018 року, м. Київ; VI Національний конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні», 28-23 березня 2018 р., м. Ірпінь; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в неврології», 3-5 квітня 2018 року, м. Київ; VII Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25-28 квітня, м. Київ; Науково-практичний семінар «Рак молочної залози», 13 вересня 2018 року, м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю (X міжнародна конференція «Нейросимпозиум»), 11-13 вересня 2018 року, м. Одеса; XII Міжнародна школа-семінар «Практичні питання сучасної візуалізації в клініці», 24-26 вересня 2018 року, м. Львів; XIII конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії», 9-11 жовтня 2018 року, м. Київ; Національна науково-практична мамологічна конференція, 26-27 жовтня 2018 року, м. Київ; Школа кольпоскопії онкогінеколога Наталії Лигирди, 15 листопада 2018 року, м. Київ; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», 29-30 листопада 2018 року, м. Київ.

Клінічна діяльність

Клінічну роботу здійснюють лікарі та наукові співробітники. Разом: лікарів вищої категорії – 28; першої – 3; другої – 3; докторів медичних наук – 7; кандидатів медичних наук – 14. На лікарські категорії атестовано 100 % наукових співробітників – лікарів.

У 2018 році в установі проведено 125774 обстежень у 18426 пацієнтів. Співвідношення «дослідження/пацієнт», збільшилось у порівнянні з 2017 роком і складає 7,9 (6,7 у 2017 році), що відповідає загальній тенденції установи проводити комплексне та всебічне обстеження хворих із застосуванням різних методів променевої діагностики. Як і в попередні роки чітко простежується зсув акцентів в напрямку поглиблених та високотехнологічних діагностичних процедур.

Кількість КТ досліджень у порівнянні з минулим роком збільшилась на 4,5%. На 61,3 % збіль-

шилась кількість рентгенологічних та мамологічних досліджень, кількість ультразвукових досліджень збільшилась на 17,1 %. Кількість ехокардіографічних досліджень – на 9 %. Продовжує втілюватись комплексне дослідження стану серцево-судинної системи комплексом методів ЕКГ, ЕхоКГ та МДКТ-коронарографія.

За домовленістю між адміністраціями державних установ НАМН України (Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка Лук'янової О.М., Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка, Інститут ортопедії та травматології, Інститут нейрохірургії ім. акад. О.П. Ромоданова, Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова, Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка), медичних закладів МОЗ України (Інститут раку, педіатричне відділення; КЗОЗ «Харківський обласний клінічний онкологічний центр»; дитячі клінічні лікарні №10 та №12) та інститутом здійснюються постійні консультативні наради з метою корекції планів діагностичного дообстеження найбільш складних клінічних випадків.

В клінічну практику в 2018 році впроваджено метод ранньої ефективної діагностики захворювань грудної залози завдяки застосування високотехнологічного устаткування з можливостями томосинтезу. Переваги методики томосинтезу грудних залоз: підвищення діагностичної ефективності променевого дослідження при незначному збільшенні часу і ефективної дози; поліпшення візуалізації наявного в дійсності непальпуемого вузлового новоутворення (контури, структура, розмір), скорочення кількості підозрілих щодо раку непальпованих вузлових утворень; виявлення непальпованих вузлових утворень, що не визначаються при оглядовій мамографії; зменшення кількості прицільних знімків і випадків короткого (3-6 місяців) динамічного контролю; зниження необхідності у використанні інших методів променевої діагностики; зменшення кількості діагностичних пункцій біопсій; менша компресія органа під час проведення дослідження, що робить його більш комфортним для пацієнтки.

Протягом усіх років та 2018 року ДУ „Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» функціонував у повній відповідності до «Статуту» та «Основних напрямків діяльності» установи.

Перелік перспективних тем НДР, визначених відповідно до світових трендів

Прогнозування розвитку раку молочної залози, передміхурової залози на основі аналізу МРТ та ехографічних зображень. Прогнозування роз-

витку ішемічного інсульту, геморагічного інсульту, розсіяного склерозу на основі аналізу МРТ-зображень. Візуалізація фармакодинамічної дії та тропності лікарських засобів. Виділити та вивчити сурогатні радіологічні маркери старіння та довголіття.

Вивчити радіологічну семіотику терапевтичних вікон при ішемічному інсульті, геморагічному інсульті та раковій хворобі. Дослідження у галузі когнітології [11].

Література

1. 5 лет журналу «Лучевая диагностика, лучевая терапия» 2010-2015 гг. // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2015. – № 3-4. – С. 6-15.
2. Андрущенко И. В. Диастолическая функция левого желудочка у детей с суставной формой ювенильного ревматоидного артрита по результатам метода двойного доплера / И. В. Андрущенко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 50-57.
3. Бабкіна Т. М. Кістки тазу: візуалізація переломів (огляд і портфоліо) / Т. М. Бабкіна, Т. М. Петрик, М. Л. Анкін // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 1. – С. 47-57.
4. Бабкіна Т. М. Оцінка радіохірургічного лікування метастатичних утворень печінки по даним первинного МСКТ та МРТ аналізу з прогнозуванням локальної відповіді / Т. М. Бабкіна, О. В. Дзигар, Н. Ю. Спіженко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 22-28.
5. Березенко В. С. Морфологічні та ультразвукові особливості фіброзу печінки в дітей з автоімунним гепатитом / В. С. Березенко, Т. Д. Задорожна, Х. З. Михайлюк, Б. А. Тарасюк, В. Ф. Коробко, С. М. Келихевич // Патологія. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 330-336.
6. Дыкан И. Н. Научно-практическому центру лучевой диагностики АМН Украины – 10 лет / И. Н. Дыкан, О. Ю. Чувашова, Н. Н. Колотилов [и др.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2009. – №1. – С. 1-10.
7. Дикан І. М. 15-річний досвід роботи у галузі променевої діагностики / І. М. Дикан, Б. А. Тарасюк, М. М. Колотілов [та інші] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2014. – № 3-4. – С. 6-11.
8. Дикан І. М. Наукова та клінічна діяльність ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» у 2015 році / І. М. Дикан, Б. А. Тарасюк, І. В. Андрущенко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 1. – С. 6-8.

9. Дыкан И. Н. Сайт дистанционного образования и научных исследований Института ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины / И. Н. Дыкан, Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 6-13.
10. Дикан І. М. Наукова та клінічна діяльність ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» у 2016 році / І. М. Дикан, Б. А. Тарасюк, І. В. Андрущенко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 1. – С. 6-10.
11. Дыкан И. Н. НБИК: функциональные МРТ исследования головного мозга / И. Н. Дыкан, Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 3. – С. 42-52.
12. Дикан І. М. Наукова та клінічна діяльність ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» у 2017 році / І. М. Дикан, Б. А. Тарасюк, І. В. Андрущенко // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 1. – С. 6-10.
13. Дикан І. М. Перший досвід використання 3D мамографії в Україні / І. М. Дикан, Є. М. Божок, А. В. Гурандо // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 2. – С. 40-48.
14. Дикан І. М. Атеротромботичний ішемічний інсульт: вікові особливості реорганізації церебральної гемодинаміки при прогнозі відновлення мозкового кровотоку / І. М. Дикан, С. Г. Мазур // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 6-21.
15. Екстрені ультразвукові обстеження при травмі FAST-протокол» / І. П. Хоменко, Е. В. Світличний, О.І. Гречаник [та ін.]. – Київ: «Видавництво Людмила», 2018. – 66 с.
16. Колотилов Н. Н. Гетерогенность компьютерно – томографических изображений опухолей: введение в проблему / Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. М № 1. – С. 73-77.
17. Кориченский А. Н. Эластография молочной железы: от чего зависит жесткость тканей / А. Н. Кориченский, Т. М. Бабкина, Н. К. Волик, В. Е. Медведев // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 2. – С. 73-83.
18. Куликова Ф. И. Тромбоэмболия легочной артерии: лучевая диагностика (обзор и портфолио) / Ф. И. Куликова, Н. Н. Колотилов, К. Alekseyenko [и др.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 4. – С. 62-76.
19. Лук'янова І. С. Значення ультразвукового дослідження в пізні терміни вагітності для прогнозування раннього виявлення невідкладних станів у новонароджених (за матеріалами власних досліджень) / І. С. Лук'янова, Г. Ф. Медведко, Л. А. Іванова, Б. А. Тарасюк // Перинатология и педиатрия. – 2018. – № 2. – С. 52-56.
20. Розенфельд Л. Г. 50-річний досвід променевої діагностики і терапії / Л. Г. Розенфельд, М. М. Колотилов, І. М. Дикан [та ін.] // Променева діагностика, променева терапія. – 2010. – № 2. – С. 42-50.
21. Слепов О. К. Рідкісне спостереження аномалії легневих вен у грудної дитини з ускладненою бронхогенною кістою лівої легені / О. К. Слепов, М. Ю. Мигур, О.П. Пономаренко, Ю.П. Терницька // Хірургія дитячого віку – 2018 – №1 (58) – С.54-61.
22. Тарасюк Б.А. Фетальные аритмии: стратегия и тактика (данные литературы и собственные результаты) / Б. А. Тарасюк, І. С. Лук'янова, Г. Ф. Медведко, Е. Н. Дзюба // Акушерство. Гінекологія. Генетика. Науково-практичний журнал – 2018 – Том 4, №2. – С.12-17.
23. Тарасюк Б. А. Поліп товстого кишечника у дитини: випадок з практики / Б. А. Тарасюк, О. П. Джам, А. Ю. Палкін [та ін.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 4. – С. 81-84.
24. Терновой Н. К. Медицинская квалиметрия: на примере ортопедии и травматологии / Н. К. Терновой, Н. Н. Колотилов, А. В. Самохин // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 82-91.
25. Kolotilov N. N. CT images of pancreatic malignant tumors: heterogeneity coefficients / N. N. Kolotilov, L. R. Zabudskaya // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 35-38.
26. Kolotilov N. N. Radiological pharmacology: glutoxim / N. N. Kolotilov, A. Alekseyenko, I. V. Andrushchenko [et al.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 4. – С. 77- 80.
27. Korobko V. F. Elements of shear wave elastography classification at prostate cancer / V. F. Korobko // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 1. – С. 28-32.
28. Ternovoy N. K. Quantifiable tumor diffusion coefficient (overview and own data) / N. K. Ternovoy, N. N. Kolotilov, E. V. Tuz, O. V. Drobotun, N. V. Ulyanchich // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 70-76.
29. Ternovoy N. K. 3D modeling and 3D printing technology for personalized models of pelvic bones and proximal femur malignant tumors for surgery planning and rehearsal / N. K. Ternovoy, O. V. Drobotun, N. N. Kolotilov, V. F. Konovalenko, I. M. Voyeykova, S. I. Vasilieva // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 4. – С. 36-40.

Варіанти пренатальної ультразвукової картини при гастрошизисі у плода

І.Ю. Гордієнко,
Г.О. Гребініченко,
О.М. Тарапунова,
А.В. Величко, А.О. Носко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової
НАМН України», м. Київ

Гастрошизис – складна вада розвитку, що представляє собою евентрацію органів черевної порожнини через параумбілікальний дефект передньої черевної стінки. В переважній більшості випадків дефект є наскрізним та розташований праворуч від пупка [13, 15]. Основні теорії патогенезу розглядають первинні порушення диференціації ембріональних тканин при формуванні передньої черевної стінки [15] та вторинні ішемічні локальні пошкодження передньої черевної стінки, обумовлені судинними факторами, з формуванням ділянки некрозу та дефекту [13, 19]. Евентровані органи не вкриті мембраною, як при омфалоцеле. Найбільш часто відбувається евентрація кишечника, також можлива евентрація шлунку, сечового міхура, репродуктивних органів, та дуже рідко печінки (на відміну від омфалоцеле) [2, 26].

Перші повідомлення про антенатальну діагностику гастрошизису з допомогою ультразвукового (УЗ) сканування з'явилися в 1978 році [17, 18], в 80-роки публікуються статті про невеликі серії випадків [8, 16]. Наразі гастрошизис ефективно діагностується пренатально при скринінгових УЗ дослідженнях, починаючи з I триместру вагітності [3]. Згідно протоколів УЗ огляду плода в II та III триместрах Американського інституту ультразвуку в медицині (The American Institute of Ultrasound in Medicine) та міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) обов'язковою є демонстрація та фото-фіксація місця виходу пуповини з живота плода [5, 23]. Але існує ймовірність пізньої евентрації кишечника – опубліковано випадок діагностики гастрошизису постнатально у плода, що пренатально був обстежений в установі 3 рівня, з повторним проведенням УЗ досліджень та МРТ [4].

До основних діагностичних критеріїв гастрошизису при УЗ дослідженні (УЗД) відносять наявність конгломерату петель кишечника, що

знаходиться екстраабдомінально в амніотичній рідині, та відсутність мембрани, яка вкриває евентровані органи. Кольорове доплерівське картування (КДК) дозволяє візуалізувати місце виходу пуповини ліворуч від конгломерату петель кишечника. КДК також дозволяє диференціювати петлі кишечника від петель пуповини в I триместрі. Ретельний огляд передньої черевної стінки дозволяє візуалізувати та виміряти дефект [10, 14].

Описані дефекти іншої локалізації – ліворуч від пупка, але з подібним патогенетичним механізмом виникнення [22]. Окремо виділяють абдоміношизис – при синдромі амніотичних тяжів, коли дефект має зовсім інше походження і розташований не параумбілікально [10].

Торакошизис – дуже рідкісна вада розвитку, що представляє собою евентрацію органів черевної порожнини (печінки, тонкого та товстого кишечника, шлунку, селезінки, сальника) через дефект стінки грудної клітки [21]. Абдоміношизис та торакошизис можуть бути як ізольованою патологією, так і входити до складу типових комплексних множинних вад розвитку, зокрема аномалії стебла тіла (limb-body wall complex) [10, 27].

Діаметр евентрованих петель кишечника збільшується з терміном вагітності [25]. Крім того, обсяг евентрованих органів може змінюватися в динаміці вагітності [7]. Опубліковані випадки спонтанного закриття дефекту при гастрошизисі та ампутації петель кишечка (vanishing gut, vanishing gastroschisis) на рівні дефекту після його закриття [12, 20].

Частою супутньою патологією при гастрошизисі є ураження кишечника: атрезії, стенози, компресійні ішемії, некрози, перфорації, тощо. В цих випадках гастрошизис класифікують як комплексний, або ускладнений; новонароджені з комплексним гастрошизисом мають гірший прогноз [11]. Зазвичай УЗ ознаками атрезій кишечника вважають розширення петель кишечни-

ка та збільшення розмірів шлунку [14], але при гастрошизисі ці ознаки не завжди корелюють з наявністю атрезії постнатально – в одному з досліджень лише 26 % плодів, у яких визначалось розширення петель кишечника, мали місце аномалії кишечника після народження [24].

Мета дослідження – представити особливості пренатальної УЗ візуалізації при гастрошизисі серед пацієнтів відділення медицини плода, надати характеристику найбільш частим типовим варіантам та характерним змінам УЗ картини в динаміці вагітності.

Матеріал і методи дослідження

У відділенні медицини плода ДУ «І ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проведено ретроспективний аналіз даних 275 УЗД 152 пацієнок з гастрошизисом у плода, які звернулись в 2007-2018 рр.: 3 УЗД в I, 125 в II та 147 в III триместрі вагітності. Використовувались методи пренатального сканування, що розроблялись з 1984 року, їх ефективність була підтверджена патентами на винахід. Комплексне пренатальне обстеження включало експертне УЗД та інвазивну пренатальну діагностику. Під час УЗД проводилась діагностика та детальний опис супутньої патології, визначався розмір дефекту, проводилась візуальна оцінка та біометрія конгломерату евентрованих органів, органів черевної порожнини, розширена біометрія черевної порожнини. Оцінювався стан позаплідних структур та амніотичної рідини. Визначення структури і частоти супутньої патології здійснювалось згідно з Міжнародною Європейською програмою EUROCAT, з використанням загальної методології кодування вад розвитку ICD-10-BPA. УЗД проводилось на УЗ діагностичних сканерах HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Пренатальна інвазивна діагностика з метою визначення каріотипу плода пропонувалась вагітним з гастрошизисом у плода за наявності показань. Ізольована патологія мала місце в 87,5 % випадках, у поєднанні з вадами розвитку інших органів і систем – в 12,5 %. Хромосомна патологія в представленій групі діагностовано не була. Проведено статистичний аналіз даних УЗ зображень черевної порожнини та евентрованих органів у плодів з гастрошизисом, охарактеризовано особливості їх УЗ візуалізації в різні терміни вагітності. Дані плодів з супутньою патологією також були

враховані. Порівняння частоти характерних УЗ змін при оглядах в II та III триместрах проводився за допомогою χ^2 критерію Пірсона.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської Декларації. Матеріали дослідження розглядались комісією з питань етики при інституті на етапі планування дослідження. Матеріали дослідження розглядались комісією з питань етики при Інституті на етапі планування НДР.

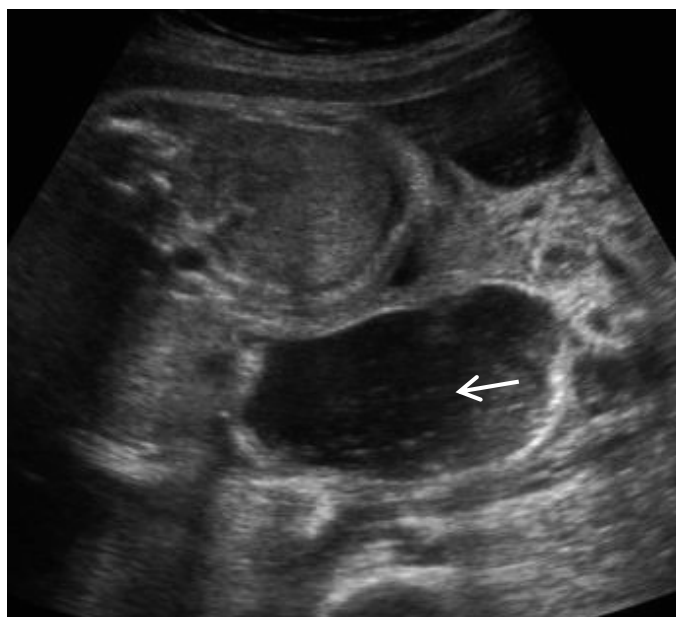
Результати та їх обговорення

Проведений аналіз даних, отриманих при візуалізації черевної порожнини та евентрованих органів у 152 плодів з гастрошизисом під час УЗД, показав наступне. В переважній більшості випадків визначалась евентрація лише петель кишечника (95,4 %, n=145). Разом з евентрацією кишечника евентрація шлунку (повна або часткова) мала місце в 3,3 % випадках (n=5): в усіх випадках факт евентрації шлунку був встановлений в III триместрі, 3 пацієнтки оглядались неодноразово в динаміці вагітності, і при попередніх оглядах шлунок візуалізувався в черевній порожнині. УЗ зображення евентрації шлунку представлено на рисунку 1.

Евентрація частки печінки діагностовано у 2 плодів з гастрошизисом (1,3 %), в обох випадках у комбінації кишечник+шлунок+печінка. Діагноз встановлено в II триместрі, в одному з випадків констатована антенатальна загибель плода в 18 тиж. вагітності.

УЗ картина евентрованих петель кишечника значно відрізнялась в II та III триместрах. В II триместрі петлі кишечника переважно визначались у вигляді ехопозитивного компактного конгломерату характерної форми і структури (рис. 2). Кишечник був незначно заповнений рідиною, діаметр просвіту петель кишечника не завжди можна було виміряти. Чітка диференціація петель тонкого та товстого кишечника була утрудненою. Ця картина відповідає даним про розвиток кишечника у плода – в цей гестаційний період відбуваються процеси клітинної диференціації [9].

Наприкінці другого та протягом третього триместрів УЗ зображення кишечника значно змінювалось: просвіт кишечника заповнювався рідиною, збільшувався діаметр петель кишечника, з'являлась диференціація петель тонкого та товстого кишечника. Петлі тонкого кишечника

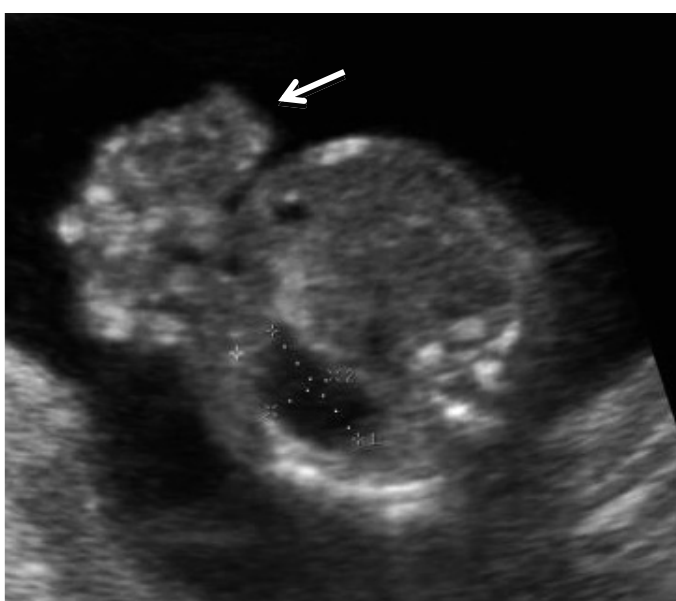


а



б

Рис. 1 – УЗ-візуалізація повної (а) та часткової (б) евентрації шлунку (стрілка) у плодів з гастрошизисом в 37 тиж. та 36 тиж. вагітності відповідно.



а



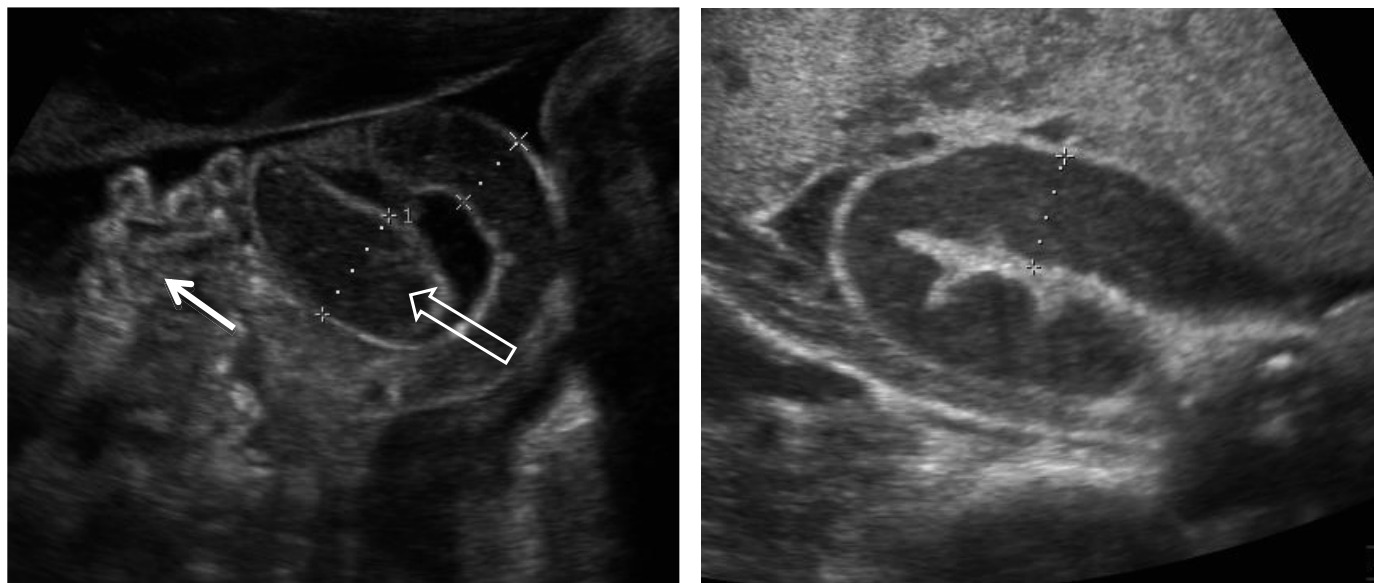
б

Рис. 2 – УЗ візуалізація (а) евентрованого конгломерату кишечника (стрілка) в амніотичній рідині та (б) дефекту передньої черевної стінки (порожня стрілка) праворуч від місця виходу пуповини у плода з гастрошизисом в 17-18 тиж. вагітності

вірізнялись меншим діаметром, відсутністю гаустр, меншою ехогенністю вмісту (рис. 3 а). Петлі товстого кишечника мали більший діаметр, характерний малюнок, їх вміст мав більшу ехогенність (рис. 3 а, б). В цей час відбуваються процеси дозрівання (maturation) шлунково-кишкового тракту (ШКТ), збільшуються обсяги секретів в

шлунку та кишечника, прогресивно збільшується обсяг амніотичної рідини, яку активно ковтає плід [6, 9].

Евентрація петель кишечника при гастрошизисі призводить до значних анатомічних змін та дистопії органів ШКТ з механічним порушенням пасажу рідини. Крім того відбувається порушен-



а

б

Рис. 3 – УЗ візуалізація евентрованого конгломерату (а) тонкого (стрілка) і товстого (порожня стрілка) кишечника, та (б) петлі товстого кишечника у плодів з гастрошизисом в 34-35 тиж. та 36 тиж. вагітності відповідно

ня кровопостачання кишечника з формуванням вторинних ішемічних уражень – компресійних ішемій, некрозів, перфорацій, атрезій, стенозів [6, 11, 14]. Під час УЗД ці процеси можна спостерігати у вигляді наступних характерних змін: гастромегалія, дистопія шлунку, розширення інтраабдомінальних петель кишечника, розширення евентрованих петель кишечника.

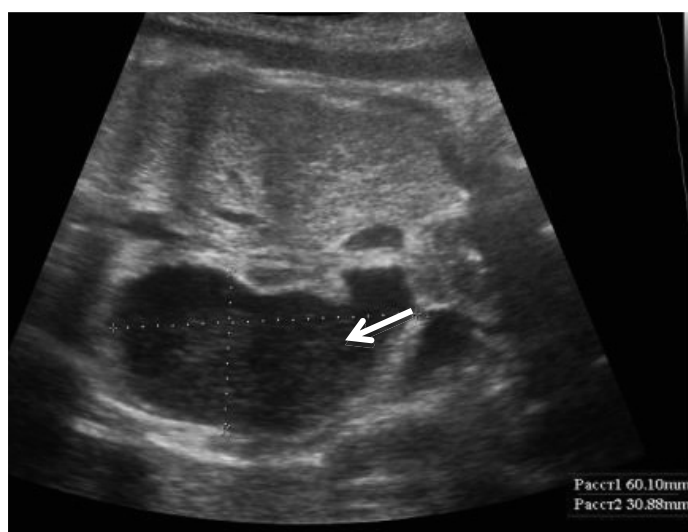
Діагноз гастромегалії встановлювався у випадках, коли розміри шлунку перевищували 95-й

перцентиль гестаційних нормограмних показників, визначених у відділенні медицини плода (рис. 4).

У плодів з гастрошизисом часто визначалось зрушення пілоричної частини шлунку або дистопія всього шлунку в напрямку малого тазу. Подібно до УЗ картини при вродженій діафрагмальній килі [1], окрім дистопії шлунку, у плодів з гастрошизисом інколи також спостерігалась ротація печінки у фронтальній площині та її часткова



а



б

Рис. 4 – УЗ візуалізація значно збільшеного шлунку (стрілка), розташованого в черевній порожнині у плодів з гастрошизисом в 36-37 тиж. вагітності (а, б).

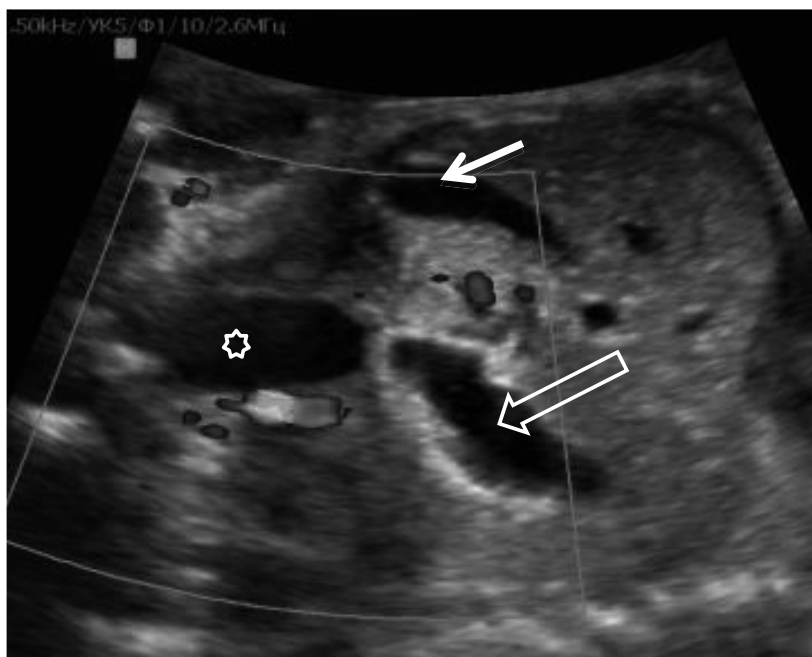


Рис. 5. УЗ зображення черевної порожнини плода з гастрошизисом у фронтальній площині: шлунок (порожня стрілка) та жовчний міхур (стрілка) візуалізуються в нижніх відділах черевної порожнини поруч з сечовим міхуром (зірочка). Вагітність 29 тиж.

дистопія в напрямку малого тазу, з одночасною візуалізацією жовчного міхура та шлунку поруч з сечовим міхуром (рис. 5).

Діагноз розширення петель кишечника встановлювався у випадках, коли їх діаметр пере-

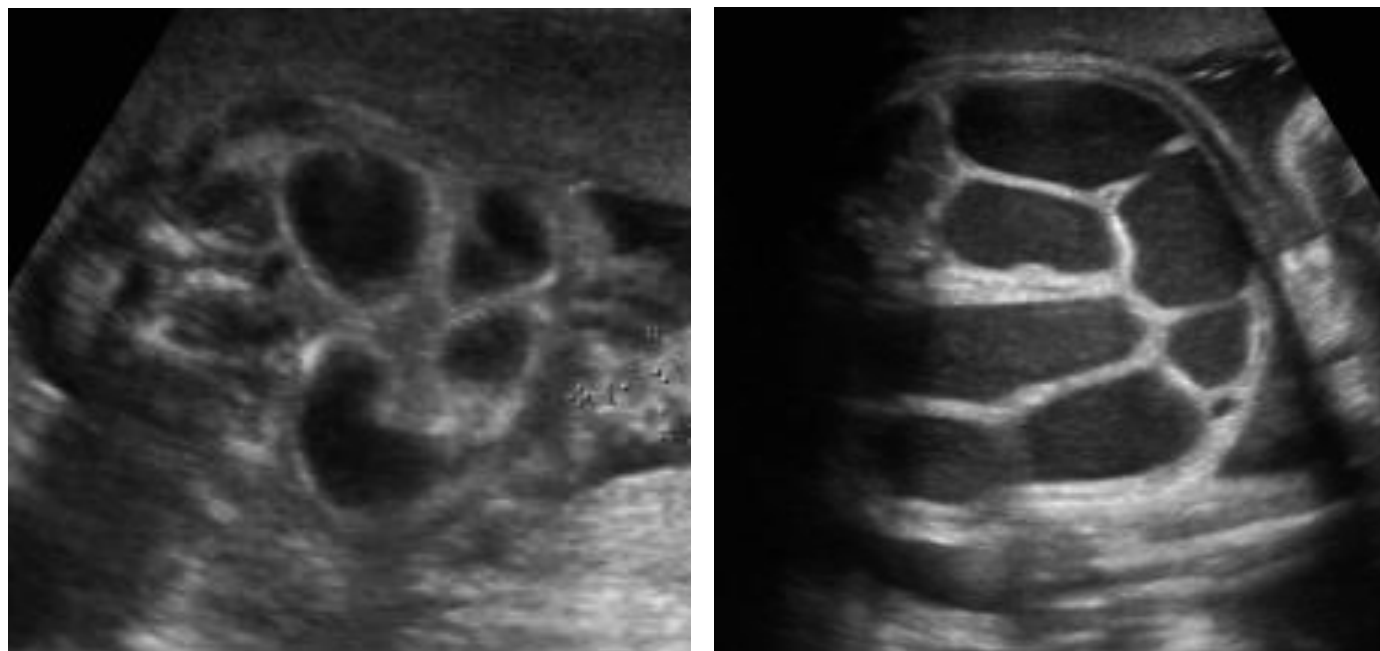
вищували 95-й перцентиль гестаційних нормограмних показників [24]. УЗ зображення розширених інтраабдомінальних петель кишечника представлено на рисунках 6 та 7. В одному випадку у плода визначались множинні розширені



а

б

Рис. 6. УЗ зображення розширення інтраабдомінальних петель кишечника у плодів з гастрошизисом в (а) 32-33 тиж. та (б) 31-32 тиж. вагітності.



а

б

Рис. 7. УЗ зображення множинних розширених інтраабдомінальних петель кишечника у плода з гастрошизисом в (а) 24-25 тиж. та (б) 34-35 тиж. вагітності.

петлі кишечника починаючи з II триместру вагітності (рис. 7).

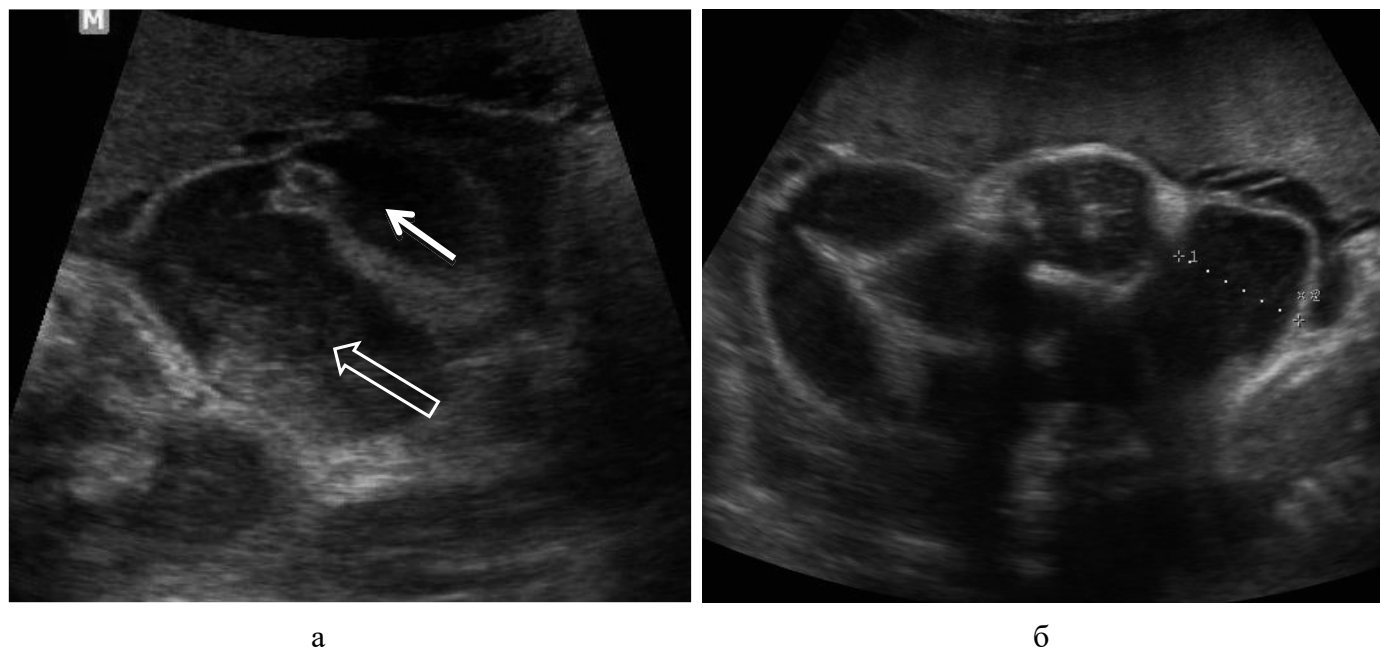
При розширенні евентрованих петель кишечника в більшості випадків зберігалась їх анатомічна диференціація, вирізнялись петлі тонкого та товстого кишечника (рис. 8). При евентрації кишечника можна було візуалізувати розшире-

ну дванадцятипалу кишка, що сполучається зі шлунком (рисунок 9). Динамічне спостереження дозволяло побачити ознаки перистальтики та контрперистальтики, подібні до УЗ картини при атрезіях дванадцятипалої кишки.

Проведено статистичний аналіз найбільш характерних змін, виявлених під час УЗД при га-



Рис. 8. УЗ зображення розширених евентрованих петель тонкого (стрілка) та товстого (порожня стрілка) кишечника у плода з гастрошизисом в 34-35 тиж. вагітності. Максимальний діаметр петель тонкого кишечника до 15 мм, товстого до 33 мм.



а

б

Рис. 9 – (а) УЗ-візуалізація розширеної евентрованої дванадцятипалої кишки (стрілка) при евентрації шлунку (порожня стрілка) у плода з гастрошизисом. (б) Множинні розширені петлі кишечника. Вагітність 35-36 тиж. вагітності

строшизисі у плода окремо для II та III триместрів. В II триместрі було проведено 125 УЗД у 103 плодів, в III триместрі – 147 УЗД у 100 плодів. Частота виявлення УЗ змін розраховувалась на кількість оглядів.

Результати представлено в таблиці. Аналіз даних показав, що мало місце достовірне зростання частоти виявлення таких ознак, як розширення інтраабдомінальних та евентрованих петель кишечника, дистопії шлунку та

Частота характерних змін УЗ картини при гастрошизисі у плода в II та III триместрах вагітності.

Ознака	II триместр (n=125)	III триместр (n=147)	P
Евентрація кишечника (абс. ч, %)	123 (98,4)	142 (96,6)	0.351
Евентрація кишечника та шлунку (абс. ч, %)	-	5 (3,4)	-
Евентрація кишечника, шлунку та печінки (абс. ч, %)	2 (1,6)	-	-
Розширення евентрованих петель кишечника (абс. ч, %)	5 (4,0)	69 (46,9)	< 0.0001
Розширення інтраабдомінальних петель кишечника (абс. ч, %)	12 (9,6)	37 (25,2)	0.0009
- з них розширення множинних петель кишечника	1 (8,3)	1 (2,7)	
Гастромегалія (абс. ч, %)	3 (2,4)	31 (21,1)	< 0.0001
Дистопія шлунку (абс. ч, %)	34 (27,2)	61 (41,5)	0.0139
Малий до гестаційного терміну плід	5 (4,0)	78 (53,1)	< 0.0001
Багатоводдя (абс. ч, %)	2 (1,6)	16 (10,9)	0.0022
Верхня межа норми	7 (5,6)	4 (2,7)	0.2265
Нижня межа норми	8 (6,4)	21 (14,3)	0.0358
Маловоддя (абс. ч, %)	13 (10,4)	29 (19,7)	0.0347

гастромегалії, затримки росту плода, маловоддя та багатоводдя в III триместрі у порівнянні з УЗД в II триместрі. Отримані дані корелюють з інформацією про етапи розвитку ШКТ плода, які супроводжуються поступовим збільшенням секреції, ковтання, та відповідно обсягів рідинного вмісту [6]. На тлі цих процесів УЗ клінічна картина має ставати більш виразною. Крім того прогресують зміни кишечника ішемічного походження, які також супроводжуються порушенням пасажу рідини в ШКТ та відповідними змінами УЗ картини. Слід звернути уваги, що зазвичай обструктивні ураження кишечника з порушенням прохідності ШКТ супроводжуються збільшенням кількості амніотичної рідини [14], а в групі плодів з гастрошизисом спостерігалась більша частота маловоддя та нижньої межі норми навколоплодових вод. Цей феномен потребує подальших досліджень.

Висновки

Аналіз пренатальних УЗ зображень при гастрошизисі у плода виявив, що найбільш частим анатомічним варіантом (95,4 %) була евентрація лише кишечника. Евентрація кишечника та шлунку (повна або часткова) визначалась в 3,3 % випадках, евентрація кишечника, шлунку, частки печінки діагностовано в 1,3 %.

Порівняння частоти найбільш характерних УЗ ознак у плодів з гастрошизисом показало, що при цій патології мають місце суттєві зміни УЗ клінічної картини в динаміці вагітності, зокрема зміни обсягу евентрованих органів (евентрація шлунку, що не визначалась при попередніх оглядах), розширення інтраабдомінальних та евентрованих петель кишечника, гастромегалія, тощо. Найбільш характерними змінами кількості навколоплодових вод було їх зменшення до рівня маловоддя або нижньої межі норми. Слід зазначити, що це призводило до суттєвих технічних труднощів під час ультразвукового дослідження.

Пренатальна диспансеризація, повторні огляди плодів з гастрошизисом, та передопераційний огляд є вкрай важливими. Подальші дослідження необхідні для оцінки клінічної значущості представлених змін УЗ картини у плодів з гастрошизисом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Варіанти пренатальної ультразвукової картини при вродженій діафрагмальній килі у плода / І. Ю. Гордієнко, Г. О. Гребініченко, О. М. Тарапурова [та ін.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 4. – С. 12-21.
2. Перинатальна діагностика гастрошизису у плодів та новонароджених дітей / О. К. Слепов, І. Ю. Гордієнко, В. Л. Весельський [та інш.] // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 2. – С. 70-76. <http://dx.doi.org/10.15574/PP.2016.65.73>.
3. Пренатальна діагностика та ведення вагітності при вроджених вадах розвитку черевної стінки у плода / О. М. Тарапурова, І. Ю. Гордієнко, Т. В. Нікітчина [та ін.] // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2006. – № 22. – С. 59-71.
4. A challenging case of late-onset gastroschisis / E. Blondiaux, L. Guilbaud, F. Auber [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 40 (5). – P. 610-611. <https://doi.org/10.1002/uog.11153>
5. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations / American Institute of Ultrasound in Medicine // *J Ultrasound Med.* – 2013. – Vol. 32. – P. 1083-1101. doi: 10.7863/ultra.32.6.1083.
6. Blackburn S. T. Maternal, fetal, & neonatal physiology a clinical perspective / Susan T Blackburn. – Saunders Elsevier. – 2007. – 800 p.
7. Brugger P. C. Development of gastroschisis as seen by magnetic resonance imaging / P. C. Brugger, D. Prayer // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 37(4). – P. 463-470. <https://doi.org/10.1002/uog.8894>.
8. Canty T. G. Maternal ultrasonography for the antenatal diagnosis of surgically significant neonatal anomalies / T. G. Canty, G. R. Leopold, D. A. Wolf // *Ann Surg.* – 1981. – Vol. 194(3). – P. 353-365.
9. Colony P. C. Successive Phases of Human Fetal Intestinal Development / Pamela C. Colony // In *Nutritional Adaptation of the Gastrointestinal Tract of the Newborn*, ed. by N. Kretchmer and A. Minkowski. – Nestle, Vevey/Raven Press, New York. - 1983. – P. 3-28.
10. Complex abdominal wall defects: appearances at prenatal imaging / R. Pakdaman, P. J. Woodward, A. Kennedy [et al.] // *Radiographics.*

– 2015. – Vol. 35(2). – P. 636-649. doi: 10.1148/rgr.352140104.

11. Complexity of gastroschisis predicts outcome: epidemiology and experience in an Australian tertiary centre / S. J. Melov, I. Tsang, R. Cohen [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 222. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1867-1>.

12. Dennison F. A. Closed gastroschisis, vanishing midgut and extreme short bowel syndrome: Case report and review of the literature / F. A. Dennison // Ultrasound. – 2016. – Vol. 24(3). – P. 170-174. <https://doi.org/10.1177/1742271X16648360>.

13. De Vries. P. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele // P. De Vries // Journal of Pediatric Surgery. – 1980. – Vol. 15(3). – P. 245-251.

14. Diagnostic imaging of fetal anomalies / Edited by Nyberg D.A., McGahan J. P, Pretorius D. H., Pilu G.: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 1102 p.

15. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations / B. Duhamel // Arch Dis Child. – 1963. – Vol. 38(198). – P. 142-147.

16. Fetal omphalocele and gastroschisis: a review of 24 cases / J. H. Bair, P. D. Russ, D. H. Pretorius [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 1986. – Vol. 147(5). – P. 1047-1051.

17. Giulian B.B. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal gastroschisis / B. B. Giulian, D. T. Alvear // Radiology. – 1978. – Vol. 129(2). – P. 473-5.

18. Grossman B. Sonographic findings in gastroschisis / M. Grossman, E. A. Fischermann, J. German // J Clin Ultrasound. – 1978. – Vol. 6(3). – P. 175-176.

19. Hoyme H. E. Gastroschisis: Abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery / H. E. Hoyme // Seminars in Perinatology. – 1983. – Vol. 7(4). – P. 294-298.

20. Intrauterine fetal death with vanishing gastroschisis and post mortem examination findings / A. F. Jolley, E. J. Beare, J. Granger [et al.] // Pediatr Dev Pathol. – 2017. – Vol. 20(2). – P. 158-162. <https://doi.org/10.1177/1093526616683872>.

21. Isolated thoracoschisis: Case report / B. Ardiçlı, A. Karaman, A. Özyazıcı [et al.] // Turk J Pediatr. – 2017. – Vol. 59(2). – P. 217-220. doi: 10.24953/turkjpmed.2017.02.019.

22. Left-sided gastroschisis with placenta findings: case report and literature review / Y.

Shi, C. K. Farinelli, M. S. Chang, P. M. Carpenter // Int J Clin Exp Pathol. – 2012. – Vol. 5(3) P. 243-246.

23. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan / L. J. Salomon, Z. Alfirevic, V. Berghella [et al.]; ISUOG Clinical Standards Committee // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 37(1). – P. 116-126. doi: 10.1002/uog.8831.

24. Reference curves for the normal fetal small bowel and colon diameters; their usefulness in fetuses with suspected dilated bowel / C.C. Lap, C.S. Voskuilen, L.R. Pistorius [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-11. doi: 10.1080/14767058.2018.1498837.

25. Sonographic assessment of the extra-abdominal fetal small bowel in gastroschisis: a retrospective longitudinal study in relation to prenatal complications / J. Heinig, V. Müller, R. Schmitz [et al.] // Prenat Diagn. – 2008. – Vol. 28(2). – P. 109-114. doi: 10.1002/pd.1907.

26. The significance of organ prolapse in gastroschisis / S. M. Koehler, A. Szabo, M. Loichinger [et al.] // J Pediatr Surg. – 2017. – Vol. 52(12). – P. 1972-1976. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.066>.

27. Thoracoschisis associated with limb body wall complex / D. Vujovic, A. Sretenovic, M. Raicevic, [et al.] // APSP J Case Rep. – 2017. – Vol. 8(3). – P. 19. <http://dx.doi.org/10.21699/ajcr.v8i3.568>.

ВАРІАНТИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ КАРТИНИ ПРИ ГАСТРОШИЗИСІ У ПЛОДА

*І.Ю. Гордієнко, Г.О. Гребініченко,
О.М. Таранурова, А.В. Величко,
А.О. Носко*

Мета – представити особливості пренатальної ультразвукової візуалізації при гастрошизисі, надати характеристику найбільш частим типовим варіантам та характерним змінам ультразвукової картини в динаміці вагітності.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз даних 275 ультразвукових досліджень 152 пацієнток з гастрошизисом у плода, які звернулись до відділення медицини плода в 2007-2018 рр

Результати. Представлено найбільш типові характерні зміни клінічної ультразвукової

картини при гастрошизисі у плода: гастромегалія, дистопія шлунку, розширення інтраабдомінальних та евентрованих петель кишечника, затримка росту плода, зміна кількості навколоплодових вод. Визначено достовірне зростання частоти розширення інтраабдомінальних та евентрованих петель кишечника, гастромегалії та дистопії шлунку, затримки росту плода, маловоддя та багатоводдя при оглядах в III триместрі.

Висновки. Продемонстровані суттєві зміни ультразвукової клінічної картини обумовлюють важливість пренатальної диспансеризації та повторних оглядів в динаміці вагітності при гастрошизисі у плода.

Ключові слова: вроджені вади розвитку, передня черевна стінка, гастрошизис.

ВАРИАНТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАРТИНЫ ПРИ ГАСТРОШИЗИСЕ У ПЛОДА

*И.Ю. Гордиенко, А.А. Гребиниченко,
Е.Н. Таранурова, А.В. Величко,
А.А. Носко*

Цель – представить особенности пренатальной ультразвуковой визуализации при гастрошизисе, предоставить характеристику наиболее частым типичным вариантам и характерным изменениям ультразвуковой картины в динамике беременности.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 275 ультразвуковых исследований 152 пациенток с гастрошизисом у плода, которые обратились в отделение медицины плода в 2007-2018 гг.

Результаты. Представлены наиболее типичные характерные изменения клинической ультразвуковой картины при гастрошизисе у плода: гастромегалия, дистопия желудка, расширение интраабдоминальных и эвентрированных петель кишечника, задержка роста плода, изменение количества околоплодных вод. Выявлено достоверное увеличение частоты расширения интраабдоминальных и эвентрированных петель кишечника, гастромегалии и дистопии желудка, задержки роста

плода, маловодия и многоводия при осмотрах в III триместре.

Выводы. Продемонстрированные существенные изменения ультразвуковой клинической картины обуславливают важность пренатальной диспансеризации и повторных осмотров в динамике беременности при гастрошизисе у плода.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, передняя брюшная стенка, гастрошизис.

VARIANTS OF PRENATAL ULTRASOUND IMAGING OF GASTROSCHISIS IN THE FETUS

*I.Y. Gordienko, G.O. Grebinichenko,
O.M. Tarapurova, A.V. Velychko,
A.O. Nosko*

Purpose is to present characteristic features of prenatal ultrasound visualization in gastroschisis, to describe most common typical variants and changes of the ultrasound picture in different terms of pregnancy.

Material and methods. A retrospective analysis of the data on 275 ultrasound examinations of 152 patients with gastroschisis in the fetus, which were referred to the Department of Fetal Medicine in 2007-2018, was carried out.

Results. The most typical changes of the clinical ultrasound features in gastroschisis in the fetus are presented: gastric dilatation and dystopia, intra- or extra-abdominal bowel dilatation, fetal growth restriction, changes in the amount amniotic fluid. A significant increase in the frequency of intra- or extra-abdominal bowel dilatation, gastric dilatation and dystopia, fetal growth restriction, oligohydramnios and polyhydramnios in the 3rd trimester trials were determined.

Conclusions. Significant changes in the ultrasound clinical picture demonstrate the importance of prenatal dispensary system and repeated examinations in the dynamics of pregnancy in cases of gastroschisis in the fetus.

Key words: congenital malformations, abdominal wall defects, gastroschisis.

МАЗУР С.Г.

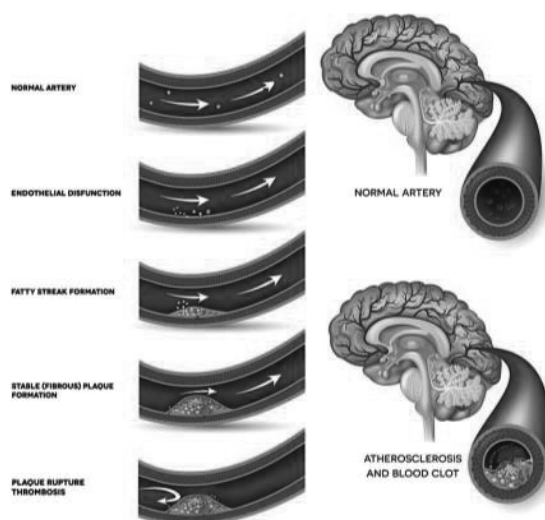
ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕХОГРАФІЧНИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПРОГНОСТИЧНИХ ПАТЕРНІВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ПІСЛЯ АТЕРОТРОМБОТИЧНИХ ІНСУЛЬТІВ У КАРОТИДНОМУ БАСЕЙНІ

ДУ “ІНСТИТУТ ЯДЕРНОЇ МЕДИЦИНИ
ТА ПРОМЕНЕВОЇ ДІАГНОСТИКИ
НАМН УКРАЇНИ”

КЛАСИФІКАЦІЯ ІШЕМІЧНИХ ІНСУЛЬТІВ TOAST

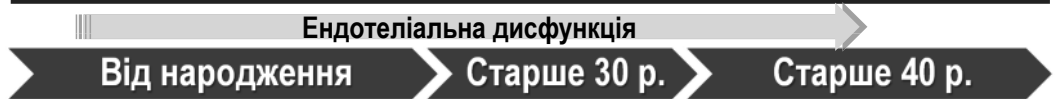
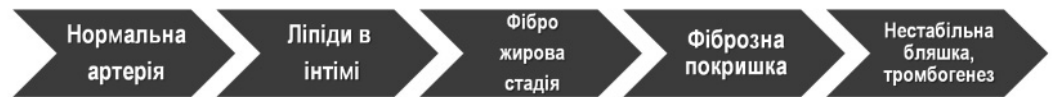
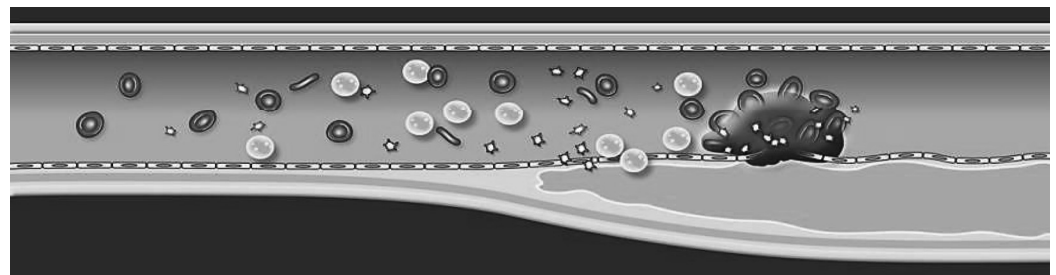
(Trial of Org.10172 in Acute Stroke Treatment, 2002)

- АТЕРОТРОМБОТИЧНИЙ
- КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ
- ЛАКУНАРНИЙ
- ІНСУЛЬТ ІНШОЇ
ВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ
- ІНСУЛЬТ ІНШОЇ
НЕВІДОМОЇ ЕТІОЛОГІЇ



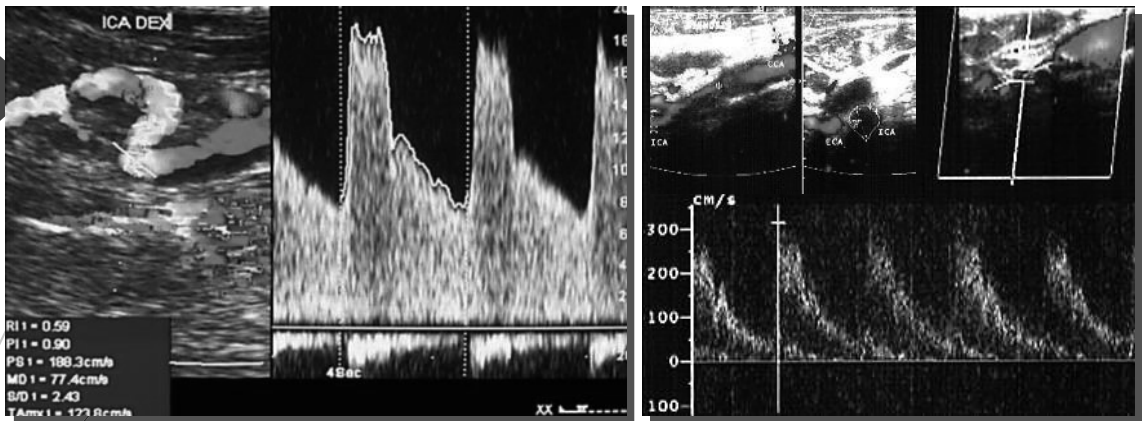
АТЕРОСКЛЕРОЗ – ВІДПОВІДЬ ХРОНІЧНИМ ЗАПАЛЕННЯМ АРТЕРІАЛЬНОЇ СТІНКИ НА СПЕЦИФІЧНІ ФОРМИ ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ

ROBBINS
PATHOLOG
IC
BASIS
OF
DISEASE
(2000)



АТЕРОСКЛЕРОЗ
&
ФІЗІОЛОГІЧНЕ
СТАРІННЯ?!

Anderson, et al. Circulation 2007; 116; e148-304



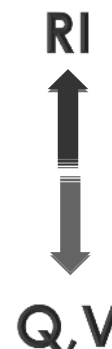
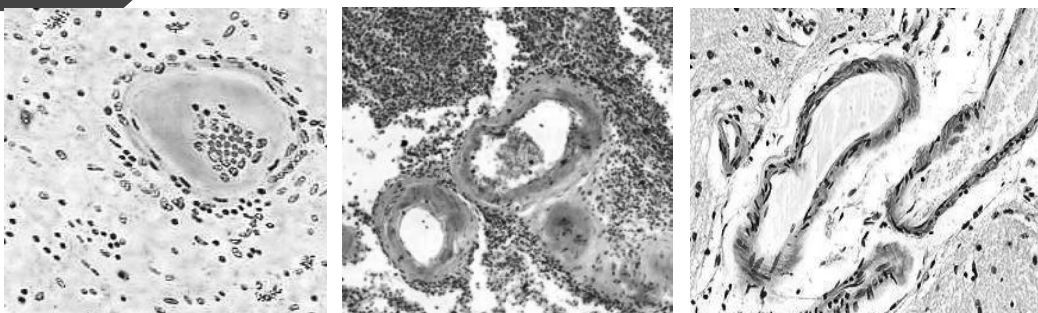
AG+ ВІК : $v = \frac{Q \text{ (cm}^3\text{/сек)}}{S \text{ (cm}^2\text{)}} = \text{cm/сек}$ AC

• Закон Пуазейля : $Q = \frac{\Delta P}{R}$

• Закон Хагена-Пуазейля : $Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta L}$

- ЛШК прямо пропорційна градієнту АТ; квадрату радіусу судини.
- Зворотня залежність - із в'язкістю крові, довжиною судини та судинним опором

Закон Хагена-Пуазейля: $Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta L}$

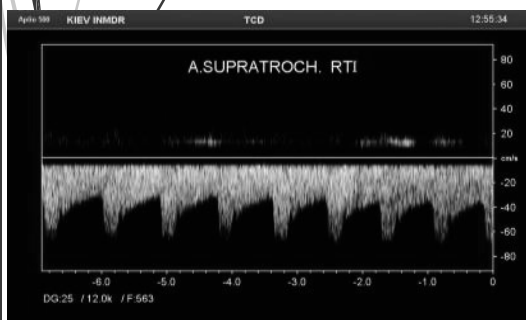


АГ + АС+ВІК

- ❖ білкове просочування до інтими й набряк стінки артеріоли;
- ❖ гіаліноз стінки;
- ❖ периваскулярна круглоклітинна інфільтрація

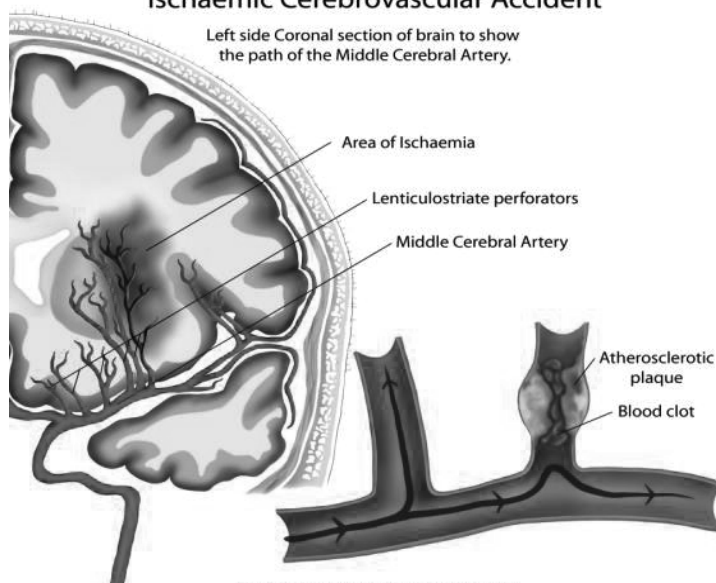
- Зменшення судинної щільності (число артеріол і капілярів)
- Втрата васкулярної пластичності: пригнічення неангіогенезу та утримання нормальної структури МСР
- Втрата судинної реактивності на метаболічні зміни в тканині мозку

- Виключення кровотоку в басейні оклюзованої артерії
- Патерни колатерального току крові

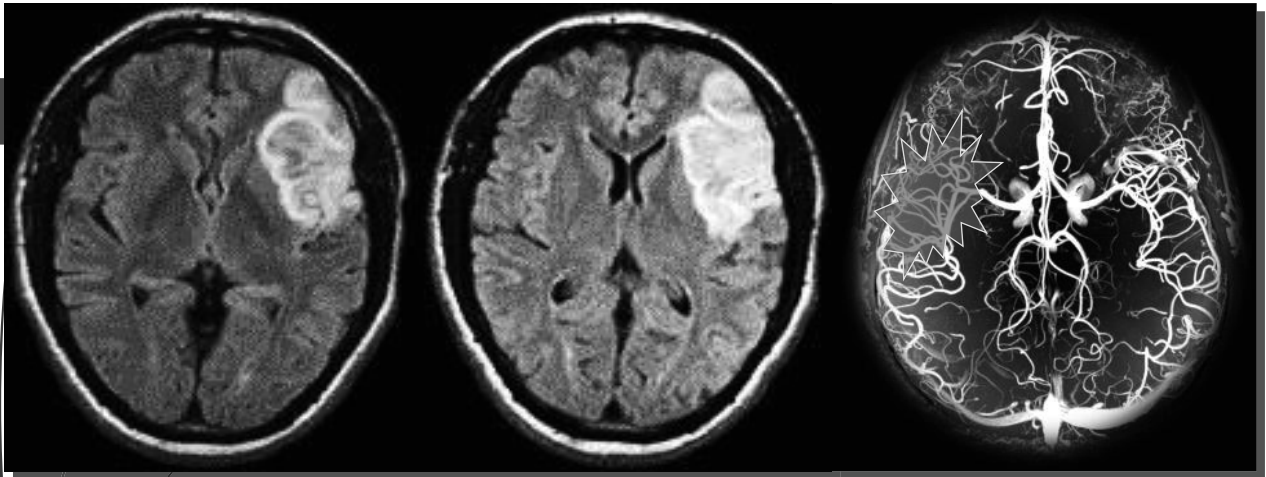


Ischaemic Cerebrovascular Accident

Left side Coronal section of brain to show the path of the Middle Cerebral Artery.



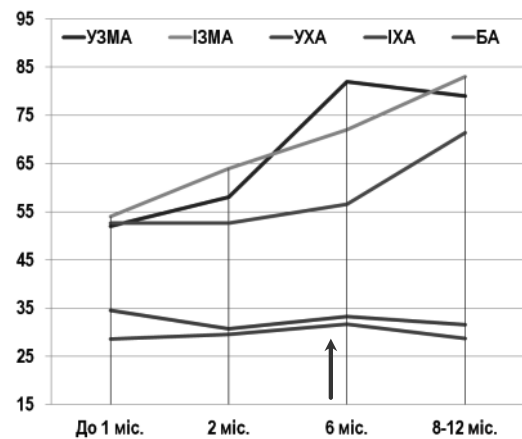
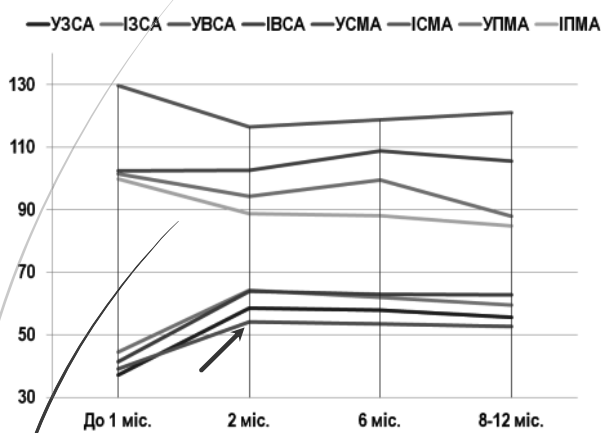
The blockage stops the blood supply to an area of brain leading to ischaemia (lack of Oxygen) and eventually necrosis (death of the tissue).



- Атеротромботичний інсульт (219 хворих);
- Вік: 44-59р. (97 хворих) і 60-75р. (122 хворих);
- Територіальний басейн СМА;
- Повне судинне коло основи головного мозку (МДКТ-АГ/МР-АГ);
- Термін від ГПМК – не більше 1 місяця;
- Термін УЗДС – супроводу - не менше 8-12 місяців.

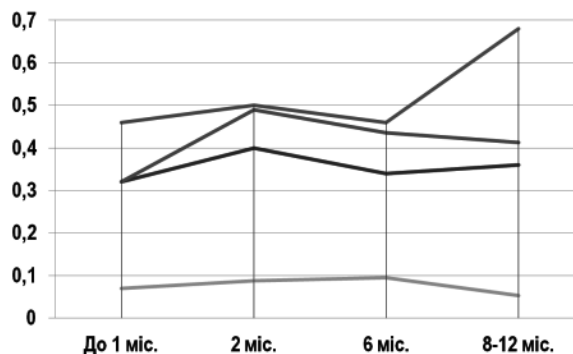
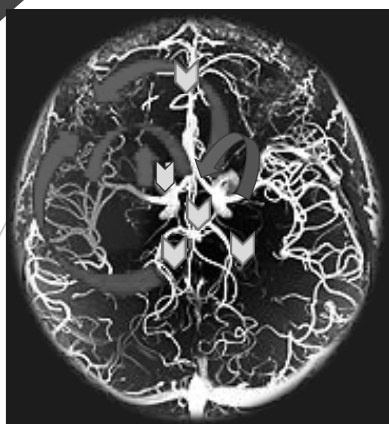


ПОЗИТИВНИЙ ПРОГНОЗ: 69 хворих < 60 р.



- Зростання до контрольного рівня ЛСШК по всім артеріям каротидного басейну (за винятком гомолатеральної до ІВ ВСА) упродовж 2-х місяців;
- По судинам ВББ – протягом 6 місяців.

ПОЗИТИВНИЙ ПРОГНОЗ: < 60 р.

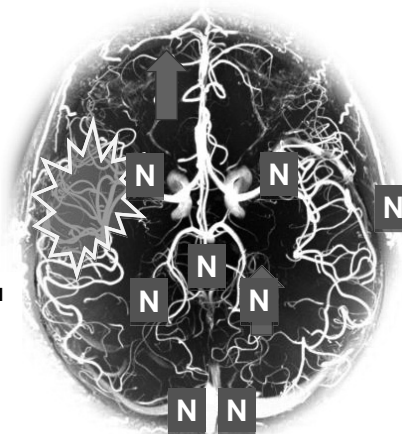


- Реалізація механізмів компенсації церебральної гемодинаміки прискоренням току крові білатерально по СМА (переважно на стороні ІВ), ПМА (переважно протилежної до ІВ) і ЗМА ураженої півкулі.
- Компенсаторне зменшення периферичного опору в гомолатеральних до ІВ СМА і ПМА та судинах вертебробазиллярного басейну, в котрих показники RI нижчі від контрольних.
- Відновлення референтного рівня об'ємного кровотоку з тенденцією до подальшого підвищення із збереженням нормального каротидно-вертебрального співвідношення.

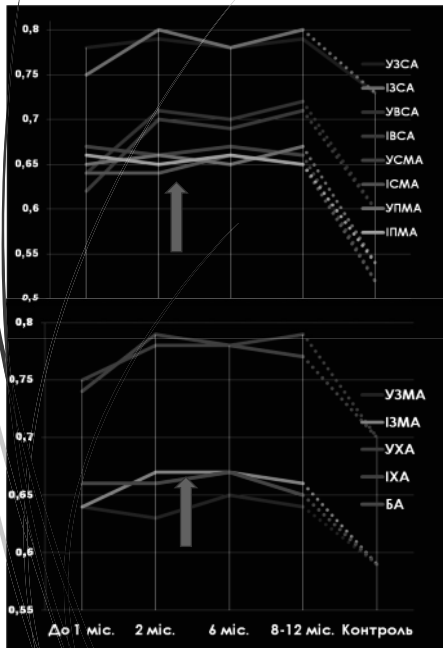
ПОЗИТИВНИЙ ПРОГНОЗ: 53 хворих > 60 р.

Кровопостачання головного мозку не відновлюється у повній мірі:

- Компенсаторне прискорення кровотоку в ранньому відновному періоді фіксується у вигляді зростання ЛСШК по гомолатеральній ПМА і контралатеральній до ІВ ЗМА
- Протягом 6 місяців зростають до контрольних значень показники ЛСШК по обом СМА, контралатеральній до ІВ ЗСА, судинах ВББ.
- За абсолютними значеннями ЛСШК по основній та хребетним артеріям навіть перебільшують такі у молодших від 60 р. пацієнтів.
- Об'ємний кровоток стабілізується на рівні 70-75% вікової норми з тенденцією недостовірною зменшення до кінця року.
- На відміну від спостережень пацієнтів середнього віку, у старших за 60 років пацієнтів не виявлено будь-яких компенсаторних реакцій, що реалізуються зменшенням периферичного опору.



НЕГАТИВНИЙ ПРОГНОЗ: 28 хворих < 60 р.



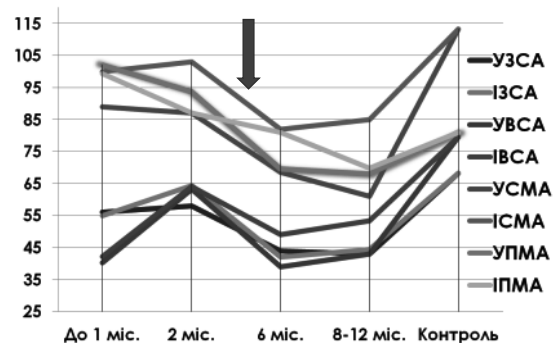
➤ Загалом, динаміка змін ЛСШК по МАГ хворих, що перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт у середньому віці, упродовж перших двох місяців абсолютно ідентична.

➤ Першим провісником майбутнього погіршення можна вважати перебування показників периферичного судинного опору на рівні верхніх гранично припустимих величин на першому місяці після ГПМК та їх подальше достовірне зростання.

➤ Початок реалізації негативного прогнозу щодо відновлення кровопостачання головного мозку у хворих середнього віку збігається у часі з послабленням ефекту інтенсивної терапії ГПМК.

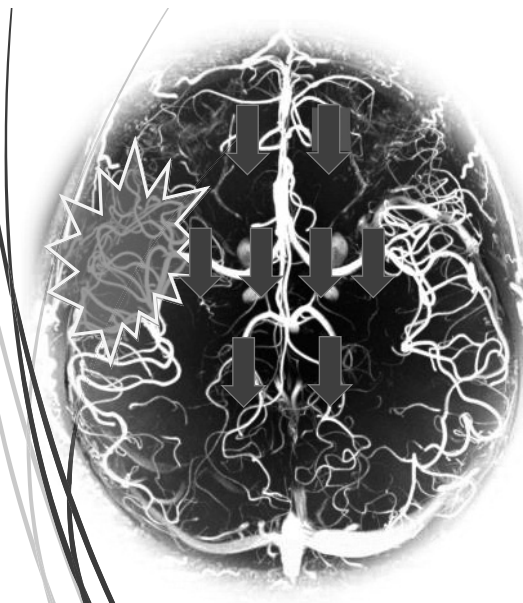
➤ Критичне зменшення ЛСШК у судинах каротидного басейну та обом ЗМА притаманне терміну від 2 до 6 місяців після ІІ.

➤ Відмінності показників достовірні не тільки по відношенню до контрольних, а й до попередніх та відповідних у групі з позитивним прогнозом



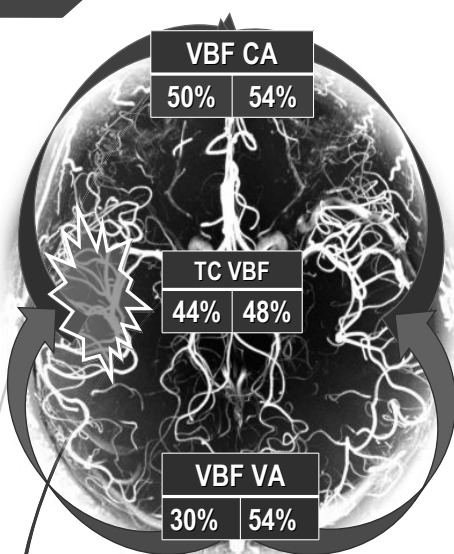
➤ Останньою збереженою компенсаторною реакцією можна вважати незмінений рівень лінійної систолічної швидкості кровотоку по інтактній до ішемічного вогнища передній мозковій артерії.

➤ На 8-12 місяці відновного періоду не виявили суттєвих змін ЛСШК, за винятком достовірного зменшення показника контралатеральної до ІВ ПМА.



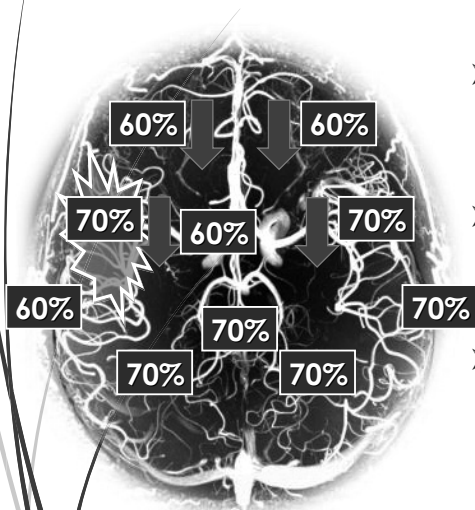
НЕГАТИВНИЙ ПРОГНОЗ: < 60 р.

НЕГАТИВНИЙ ПРОГНОЗ: < 60 р.



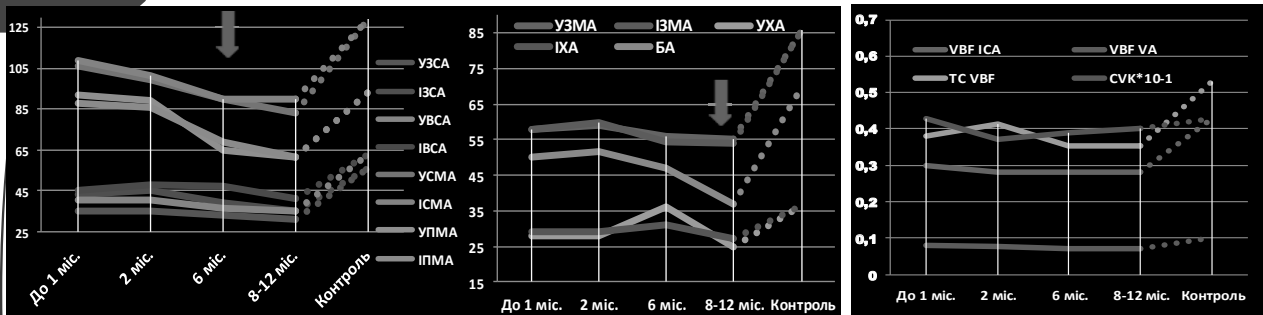
- Церебральний об'ємний кровоток протягом року після ГПМК був нижчим від контрольного та мав тенденцію до зменшення (від дефіциту 43,7% до 48,1%).
- Значні розлади гемодинаміки виявлені й у ВББ: VBF VA не досягав контрольного рівня (дефіцит: 24,6-36,5%) й за темпами уповільнення на 8-12 місяці все ж таки зрівнявся з каротидним (дефіцит: 54,3%, КВК: $5,11 \pm 0,013$)

НЕГАТИВНИЙ ПРОГНОЗ: 67 хворих > 60р.



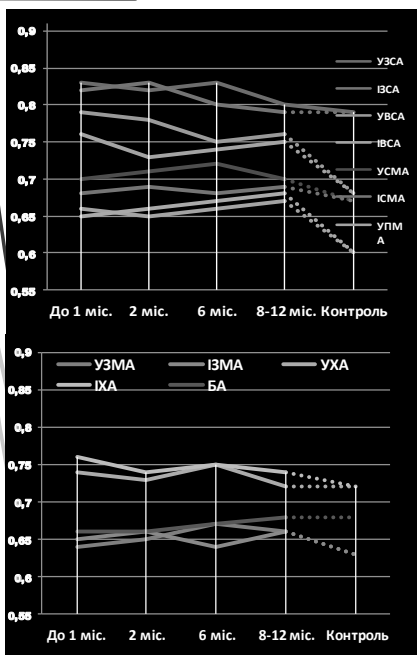
- На відміну від пацієнтів середнього віку, у старших за 60 років хворих не визначено очевидного критичного періоду погіршення кровопостачання головного мозку.
- Однак, на межі 2-6 місяців після ГПМК констатовано зменшення ЛСШК по СМА і ПМА, як на стороні II, так і в інтактній півкулі
- При обстеженні через півроку після II ЛСШК, у порівнянні з нормальними для похилого віку величинами, не перебільшували 60% в УЗСА, УВСА, УПМА; 70% - у БА, ІЗСА, обох СМА і ЗМА.
- Ці показники достовірно зменшені в усіх екстра- та інтра-краніальних артеріях обох судинних басейнів.

НЕГАТИВНИЙ ПРОГНОЗ: >60р.



- Розцінені як спроба компенсації гемодинаміки недостовірно зменшені, по відношенню до референтних рівнів, показники ЛСШК у ПМА і основній артерії виявились не стійкими, та не простежувались від 6-го місяця після ГПМК.
- IV /
- Компенсаторна спроможність вертебробазиллярного басейну в даній категорії пацієнтів також виявилась досить обмеженою.
- Показник VBF VA утримується на нижній границі вікової норми до півроку, зменшуючись надалі синхронно із VBF ICA (КВК - $4,01 \pm 0,05$).

- У старших за 60 років хворих показники церебральної гемодинаміки не поліпшуються до притаманних для їх віку контрольних величин навіть під час та відразу по закінченні інтенсивного лікування ГПМК. У подальшому вони стабільно поступово погіршуються аж до кінця року.

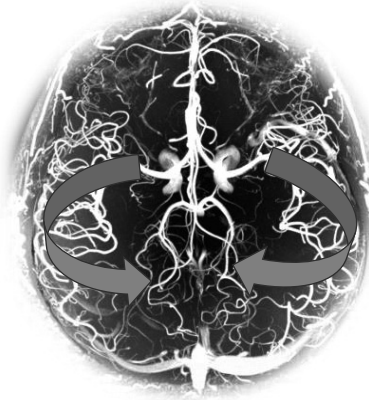


- Периферичний опір у судинах каротидного і вертебробазиллярного басейнів при негативному варіанті перебігу відновного періоду за абсолютними показниками не відрізняється в когортах пацієнтів середнього і похилого віку.
- RI в групі хворих, старших за 60 років, достовірно перебільшують такі практично в усіх судинах (за винятком ПМА і ХА) одноліток із стабільною церебральною гемодинамікою.
- Компенсаторного зменшення периферичного опору в судинному руслі головного мозку у пацієнтів похилого віку з негативним прогнозом перебігу відновного періоду не виявлено.
- У досліджуваних цієї категорії відсутні ознаки залучення до постінсультної реорганізації мозкового кровопостачання яких би то не було компенсаторних механізмів.

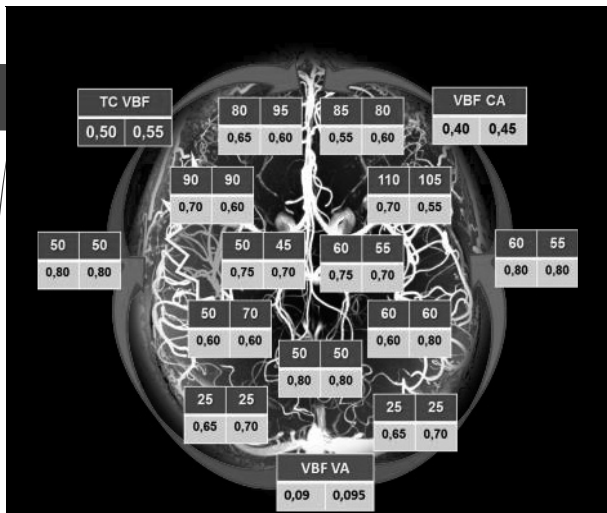
Фактори ризику	Відновлення/ стабілізація церебрального кровообігу у відновному періоді				Поглиблення цереброваскулярних розладів у відновному періоді			
	Середній вік N = 69		Похилий вік N = 53		Середній вік N = 28		Похилий вік N = 67	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Структура атером								
Переважно ехонегативні	4	5,8	1	1,9	17	60,7***#	29	43,3**
Переважно ехопозитивні	65	94,2***	51	96,2***	11	39,3	38	56,7#
Емболо-небезпечні	-	-	1	1,9	14	50,0***	43	64,2***#
Число та локалізація стенозів								
Од. у межах 1 басейну	67	97,1***#	45	84,9**	8	28,6#	6	8,9*
Мн. у межах 1 басейну	1	1,45*	7	13,2#	10	35,7**	34	50,1**#
Мн. + к/л басейн	1	1,45	1	1,9	5	17,9**	15	22,4**
Мн. + ВББ	-	-	-	-	5	17,9***	12	17,9***
Ступінь стенозу СА на стороні ІВ								
< 50%	58	84,1***#	26	49,0*	-	-	-	-
50-69%	11	15,9	27	51,0**#	10	35,7#	19	28,4
>70%	-	-	-	-	18	64,3*	48	71,6#*

Фактори ризику	Відновлення/ стабілізація церебрального кровообігу у відновному періоді N = 122				Поглиблення цереброваскулярних розладів у відновному періоді N = 95			
	Середній вік N = 69		Похилий вік N = 53		Середній вік N = 28		Похилий вік N = 67	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Об'єм ішемічного вогнища								
< 30 см ³	59	85,55***#	41	77,4***	-	-	-	-
30-100см ³	9	13,0	11	20,7	12	42,9**	31	46,3*
>100см ³	1	1,45	1	1,9	16	57,1***	36	53,7***
Артеріальна гіпертензія								
Контрольована	66	95,65***	49	92,45***	2	7,1	7	11,0
Неконтрольована	3	4,35	4	7,55	26	92,9***	60	89,0***
Лікування у відновному періоді								
Адекватне, за протоколом	67	97,1***	50	94,3***	2	7,1	6	8,9
Нерегулярне	2	2,9	3	5,7	12	42,9**	18	26,9*
Відсутнє	-	-	-	-	14	50,0***	43	64,2***#

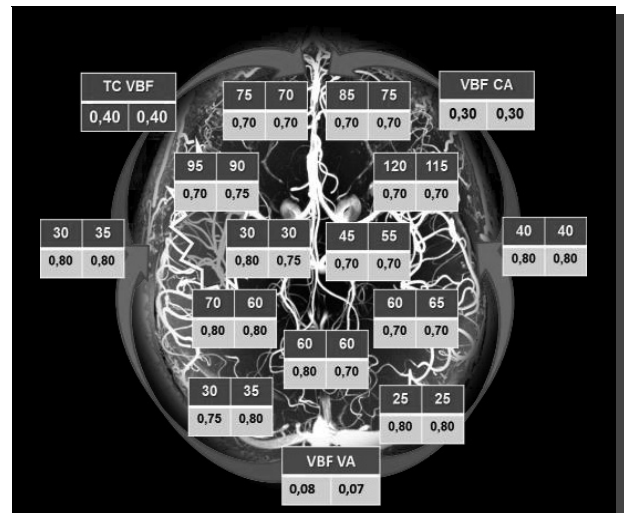
ПОРУШЕННЯ ГЕМОДИНАМІКИ У ВББ



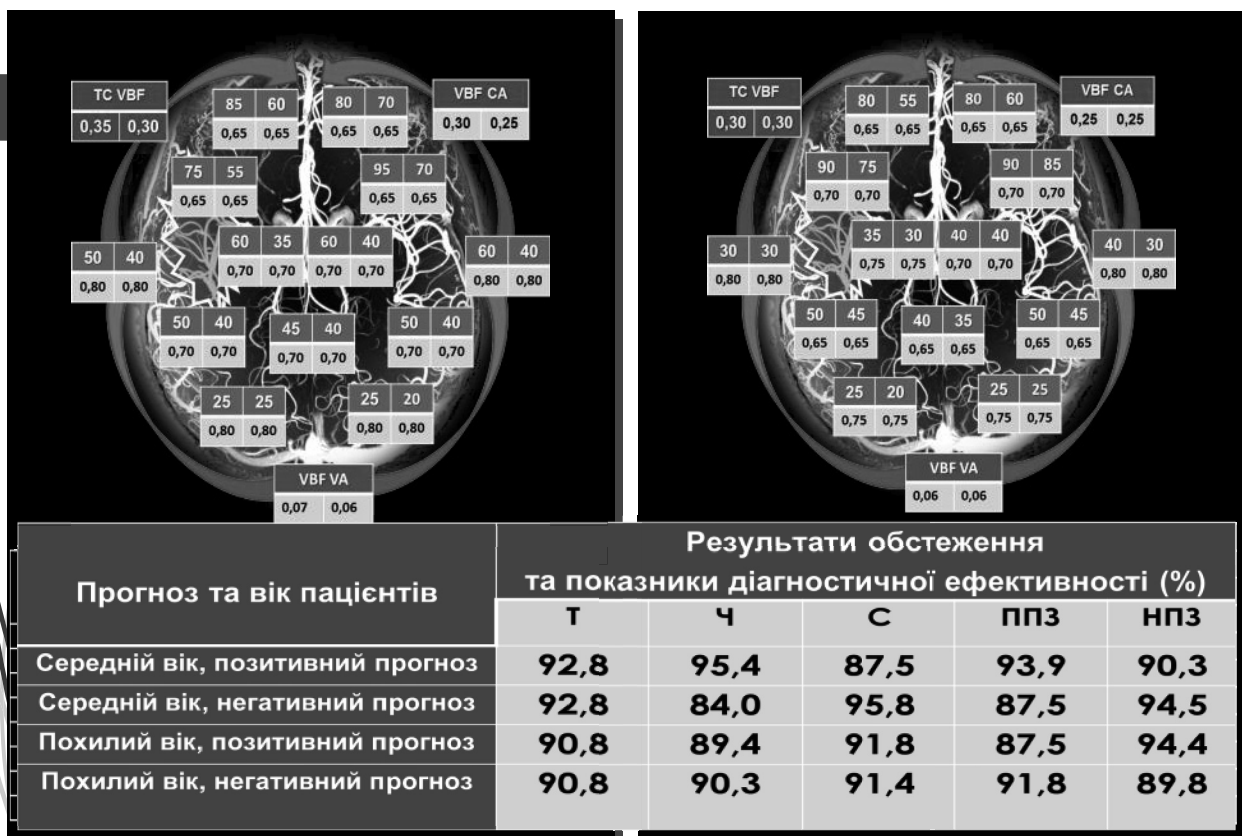
- Стенози <50% - 72% випадків ЗЯІІ VAN+ та в 48% ЗЯІІ VAN-
- Стенози 50-75% - 29% проти 37%.
- У відновному періоді після ІІ не спостерігали жодного випадку поєднання стенозів каротид понад 75% просвіту судини із гіплазією вертебральної артерії.
- Інсульт у таких пацієнтів може розвинутиись при менших ступенях стенозу каротид, ніж у хворих із незміненими діаметрами хребетних артерій.



44 - 60 y.o.	POSITIVE PROGNOSIS				44 - 60 y.o.	POSITIVE PROGNOSIS			
	V cm/c		RI			V cm/c		RI	
	2m	6m	2m	6m		2m	6m	2m	6m
S CCA	50	50	0,80	0,80	S PCA	50	70	0,60	0,60
I CCA	60	55	0,80	0,80	I PCA	60	60	0,60	0,60
S ICA	50	45	0,75	0,70	S VA	25	25	0,65	0,70
I ICA	60	55	0,75	0,70	I VA	25	25	0,65	0,70
S MCA	90	90	0,70	0,60	BA	45	45	0,65	0,70
I MCA	110	105	0,70	0,55	VBF CA	(l/min)		0,40	0,45
S ACA	80	95	0,65	0,60	VBF VA	(l/min)		0,09	0,09
I ACA	85	80	0,55	0,60	TC VBF	(l/min)		0,50	0,50



> 60 y.o.	POSITIVE PROGNOSIS				> 60 y.o.	POSITIVE PROGNOSIS			
	V cm/c		RI			V cm/c		RI	
	2m	6m	2m	6m		2m	6m	2m	6m
S CCA	30	35	0,80	0,80	S PCA	70	60	0,80	0,80
I CCA	40	40	0,80	0,80	I PCA	60	65	0,70	0,70
S ICA	30	30	0,80	0,75	S VA	30	35	0,75	0,80
I ICA	45	55	0,70	0,70	I VA	25	25	0,80	0,80
S MCA	95	90	0,70	0,75	BA	60	60	0,80	0,70
I MCA	120	115	0,70	0,70	VBF CA	(l/min)		0,30	0,35
S ACA	75	70	0,70	0,70	VBF VA	(l/min)		0,08	0,07
I ACA	85	75	0,70	0,70	TC VBF	(l/min)		0,40	0,40



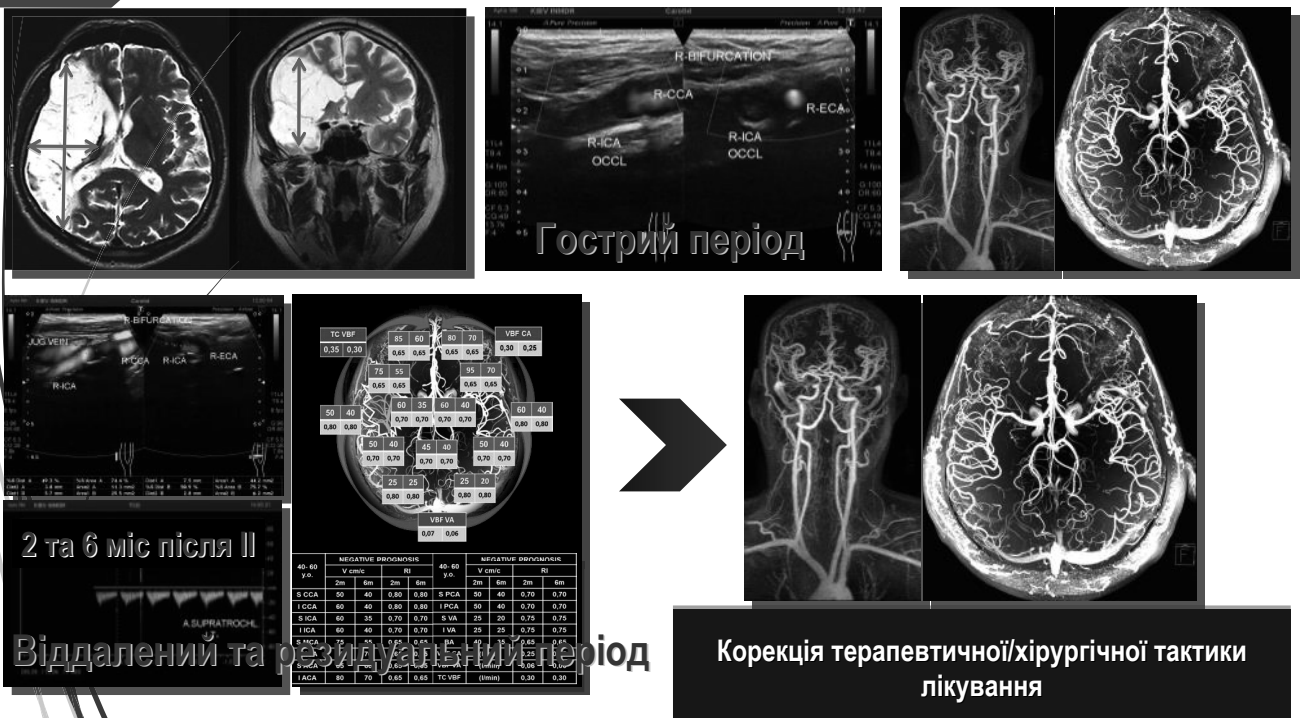
ДІАГНОСТИЧНИЙ СУПРОВІД ХВОРИХ ПІСЛЯ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІІ В КАРОТИДНОМУ БАСЕЙНІ

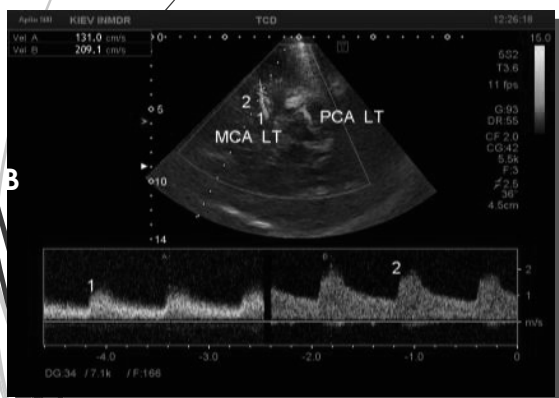
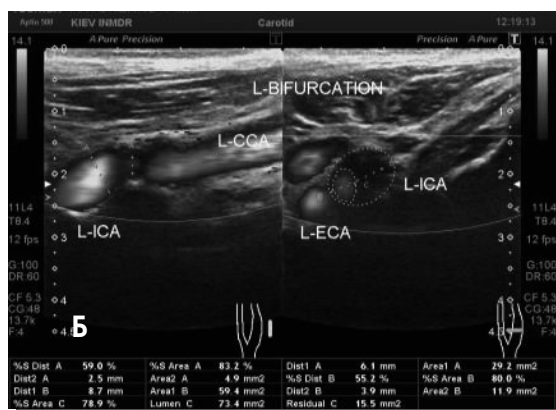
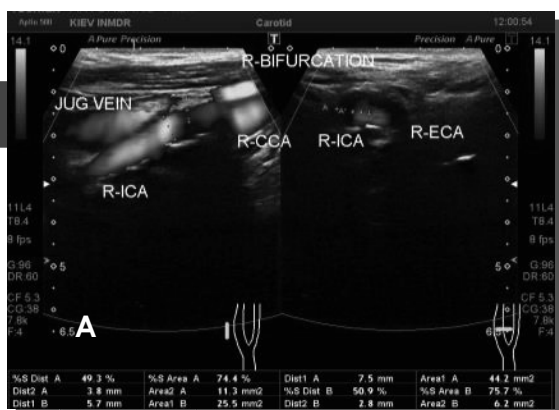


ДІАГНОСТИЧНИЙ СУПРОВІД ХВОРИХ ПІСЛЯ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІІ В КАРОТИДНОМУ БАСЕЙНІ



ДІАГНОСТИЧНИЙ СУПРОВІД ХВОРИХ ПІСЛЯ АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ІІ В КАРОТИДНОМУ БАСЕЙНІ

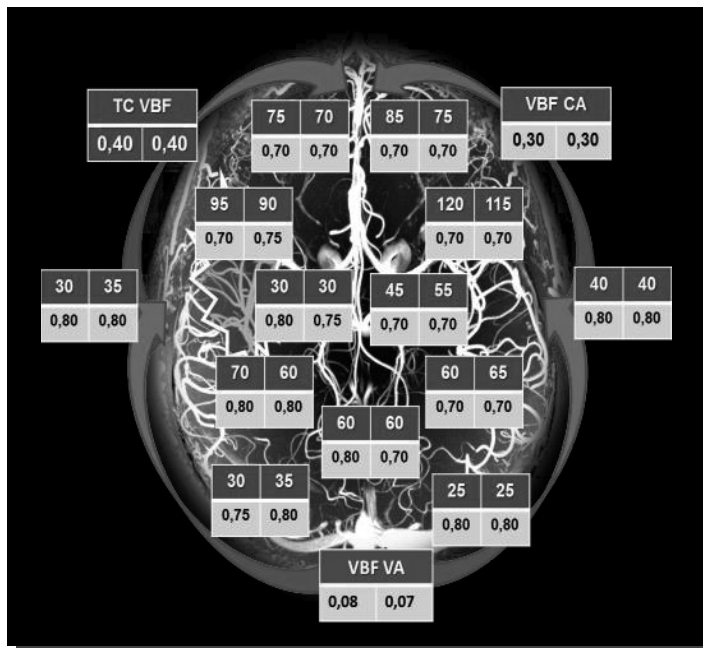
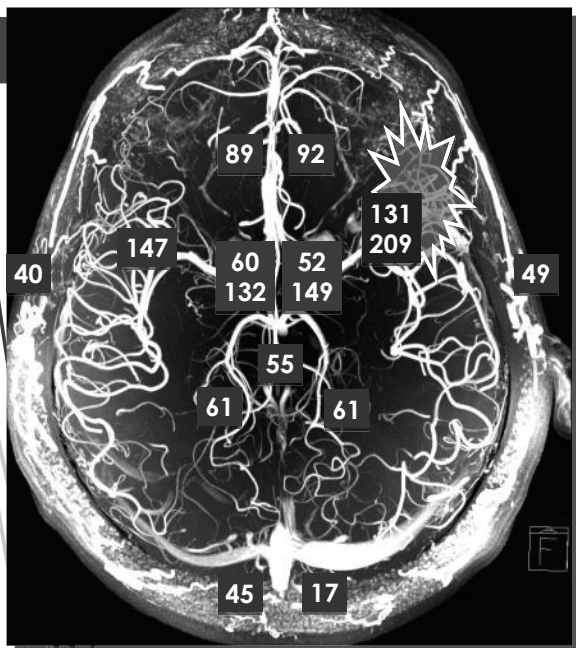




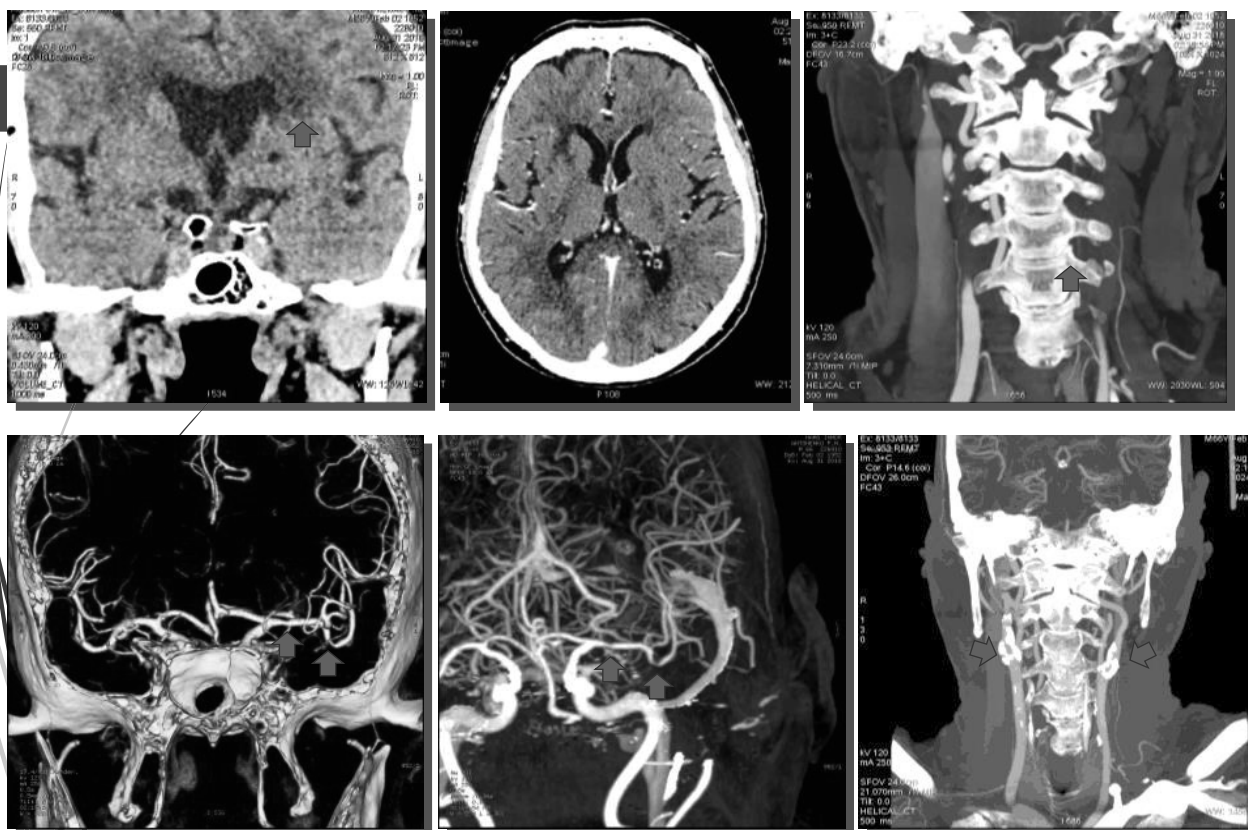
А: Стеноз бифуркації правої СА- ВСА 49-51% без ознак стенотичного кровотоку. Переважно гіпо-ехогенна бляшка з ознаками виразкування та пристінковим кальцінозом.

Б: Стеноз бифуркації лівої СА- ВСА 55-59% без ознак стенотичного кровотоку. Переважно гіпо-ехогенна бляшка з пристінковим кальцінозом.

В: Турбулентний кровоток по лівій СМА з різницею ЛСШК М-1 - М-2 - 131-209 см/с (сегментарний стеноз?).



D a vertebralis dextra 3,7мм, sinistra 1,2мм



Текстурный анализ компьютерно-томографических изображений костных тканей: гетерогенность как показатель остеointеграции (предварительное сообщение)

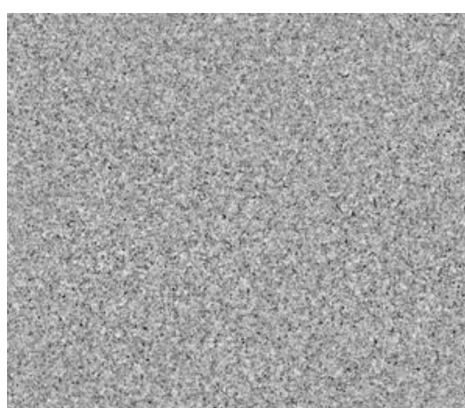
Н.К. Терновой¹,
Н.Н. Колотилов²,
О.В. Дроботун¹, Е.В. Туз¹,
Н.В. Ульянович¹, Ю.П. Терницкая²

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины¹, г. Киев
Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины², г. Киев

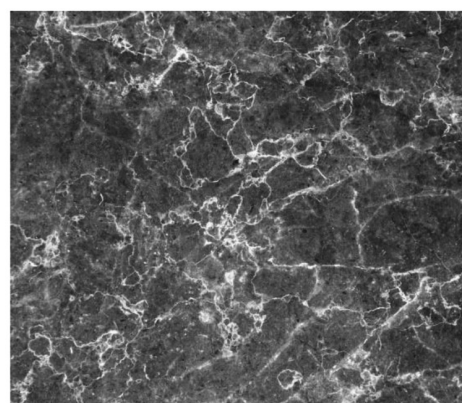
Термины и определения. *Структура* (от лат. *structūra* «строение, устройство; связь или расположение составных частей»): в философии *структура* – совокупность связей между частями объекта; в материаловедении *структура* – материал или предмет, обладающий структурой в основном значении, т.е. состоящий из областей

или слоёв разных веществ, расположенных специфическим образом [5, 7].

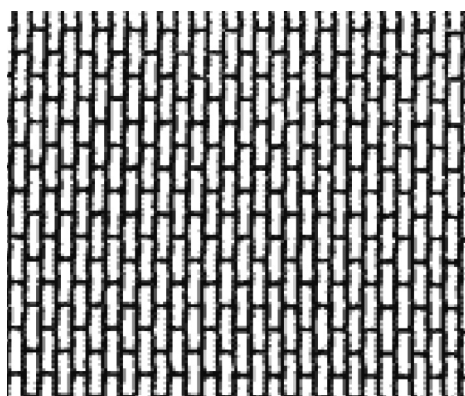
Текстура (синонимы: микротекстура, строение, рисунок, экзоглиф, эндоглиф, ориентация, наслоенность) – преимущественная ориентация элементов, составляющих материал (рис. 1).



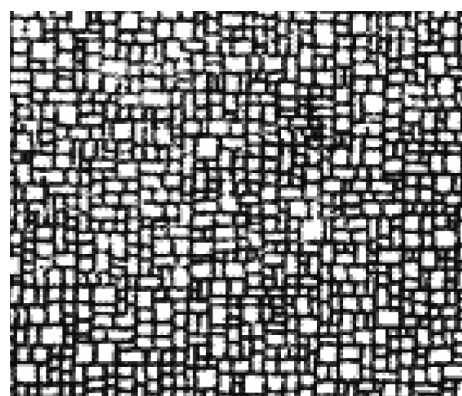
а



б



в



г

Рис. 1. Текстуры: а – регулярная; б – нерегулярная фрактальная; в – нерегулярная; г – признаки регулярной и нерегулярной текстур.



а

1	63	121	73	14	120	135
2	237	90	194	136	4	43
3	90	212	193	199	86	154
4	51	150	98	239	42	68
5	65	141	145	34	203	167
6	158	234	20	146	80	176
	1	2	3	4	5	6

б

Рис. 2. Текстура компьютерно - томографического изображения остеосаркомы: а – апертура 6х6 пикселей; б – оцифрованные в ед. X пиксели апертуры 6х6 пикселей.

Текстура, в широком смысле этого слова, – это некоторый участок изображения, который имеет однородные статистические характеристики.

Первоначально латинское слово *textura* употреблялось в XVIII веке в текстильном производстве для обозначения качества, тонкости или геометрических параметров ткани [5].

Объект диагностической радиологии – текстура 2D компьютерно-томографического изображения (КТИ), которое может быть растровым (сетка прямоугольных пикселей, рис. 2) или векторным (представления объектов и изображений основано на математическом описании элементарных геометрических объектов, обычно называемых примитивами: точки, линии, круги и окружности, многоугольники и другие).

Текстуру, окрестности всех точек которой визуально подобны друг другу, называют **гомогенной текстурой**.

Одной из основных характеристик текстуры является **гетерогенность** – разнородность, неоднородность, разнотипность, разнохарактерность, пестрота, разноликость, разнокалиберность, иномордность; наличие неодинаковых частей в структуре, в составе чего-либо. Антонимы этого термина: однородность, гомогенность [7].

Концепция гетерогенности используется нами исключительно в рамках анализа текстуры 2D-мерных КТИ по рентгеновской плотности.

Введение

Достоинством эндопротезирования у больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями костей нижних конечностей является одновременность резекции пораженной опухолью кости и раннее восстановление опороспособности и функции оперированной конечности [1,4,12]. Но, по данным [2, 19], через 3 года эндопротезы сохраняются только у 50 % больных, остальным необходимы ревизионные операции. Частота ревизионных операций, вызванных механической или асептической нестабильностью эндопротезов, составляет 44-47 % [2]. Основным фактором, влияющим на долговечность конструкции кость – эндопротез, является состояние костного ложа, в котором находится имплант, которое зависит от пола, возраста, массы тела, остеопороза, коморбидности [2,16]. В исследовании, включающем 196 больных раком гортани, показано, что, например, выживаемость пациентов с различными стадиями рака различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности: на I стадии рака выживаемость при наличии коморбидности составляет 17 %, а при её отсутствии — 83 %, на II – 14 % и 76 %, на III – 28 % и 66 %, а на IV – 0 % и 50 %, соответственно. В целом выживаемость коморбидных больных раком гортани на 59 % ниже выживаемости больных без коморбидности [18].

Цель статьи – описать информативность способа исследования остеоинтеграции эндопротеза с помощью текстурного анализа КТИ костных тканей до и после эндопротезирования и костно-заместительной пластики путём оценки гетерогенности костного ложа.

Материал и методы исследования

Обследование 20 больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями бедренной кости в возрасте от 36 лет до 59 лет выполнено по общепринятым стандартным протоко-

лам на мультиспиральном томографе (рис. 3). Контрольную группу составили 11 больных в возрасте от 39 лет до 56 лет с переломами костей нижних конечностей, которые обследованы однократно.

Эндопротезирование и костно-заместительная пластика по стандартной методике осуществлена всем 20 пациентам (рис. 4).

Для костно-заместительной пластики применяли двухфазную биоактивную керамику линии **Биомин** (гидроксиапатит трикальцийфосфата $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (ТУ У 33.1-00235016-001: 2010 Свидетельство о государственной регистрации №14986 / 2015). Биомин – нетоксичный биологически совместимый материал, состав и структура которого идентичны составу и структуре

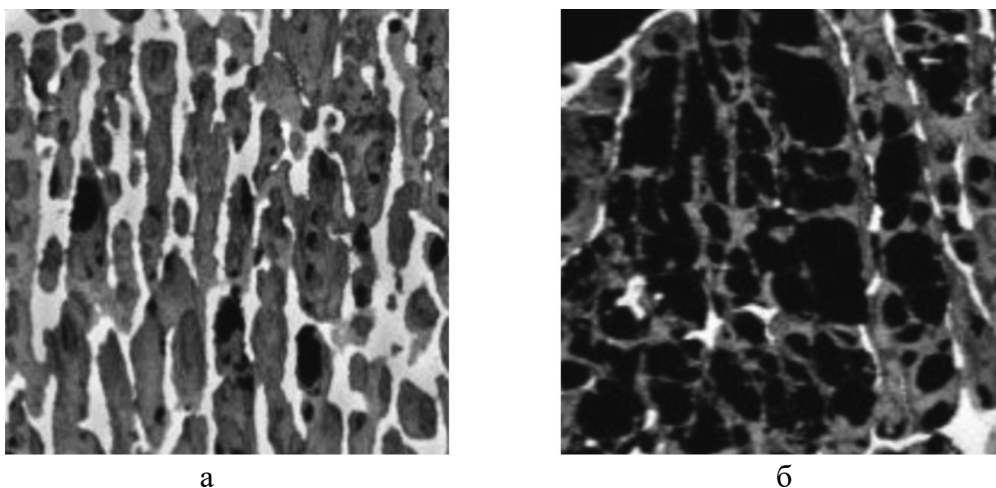


Рис. 3. Текстура КТИ губчатой ткани головки бедренной кости: а – больной с переломом дистального отдела; б – больной с остеосаркомой.

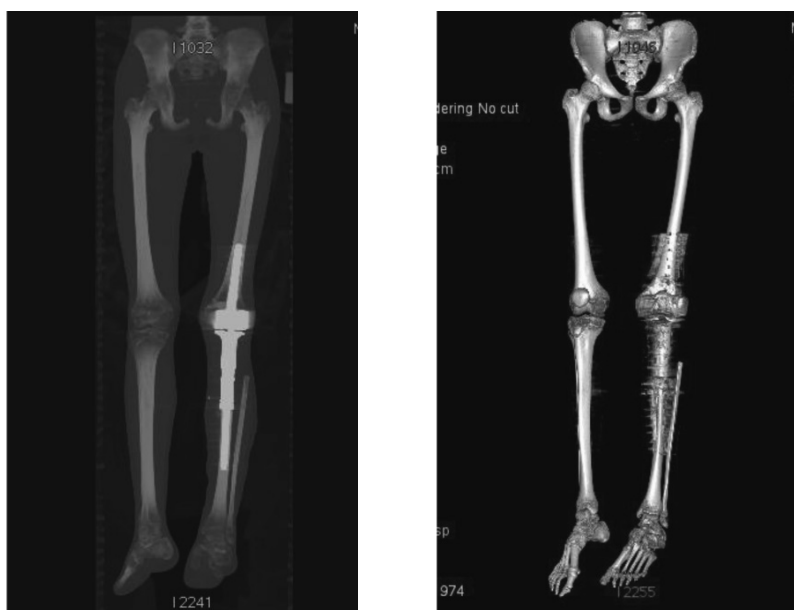


Рис. 4. КТИ нижних конечностей больного после эндопротезирования.

минеральной составляющей кости. Биомин, в той или иной мере, обладая противовоспалительным действием, остеокондукцией, остеиндукцией, остеопротекцией и остеогенностью, благотворно влияет на репаративный остеогенез, способствует росту скорости заживления костных ран [17].

Биокерамика марки Биомин ГлС, Биомин ГТлС, Биомин ТлС имеют асептическое действие и могут использоваться в гнойной хирургии. Биомин Т быстрее других материалов взаимодействует с костной тканью, но имеет низкую прочность. Биомин ГТ и Биомин Т имеет повышенную скорость резорбции и при заполнении больших полостей необходимо подбирать скорость резорбции биокерамик к скорости репарации костной ткани. Порошок и гранулы малого размера согласно инструкции рекомендуются для заполнения полостей размером 1-2 см³, при заполнении пустот 2-10 см³ рекомендуются гранулы размером от 1 до 3 мм, при заполнении пустот больших 10 см³ рекомендуется использовать гранулы более 3 мм. Смешение гранул различных по размеру позволяет получить оптимальное остеоинтегрирование. Все марки биокерамики легко поддаются стерилизации паровым и воздушным методами.

На основе анализа литературы [3,6] в рамках тренда по перепрофилированию лекарственных средств [8] для симультанного лечебного воздействия (усиления остеоинтеграции, профилактики обострений коморбидной патологии, рецидивирования и метастазирования после резекции опухолей и костно-заместительной пластики) выбран **даларгин** – синтетический аналог эндогенного регуляторного нейропептида лейцин-энкефалина, который имеет следующую структуру гексапептида: Тир-Д-Ала-Гли-Фен-Лей-Арг. Предположение о том, что опиоиды могут участвовать в регенерации костной ткани, высказано в 1995 г. [10] после обнаружения реципрокной связи между экспрессией гена проэнкефалина в созревающих остеообластах и их дифференцировкой. Опиоидные рецепторы обнаружены на остеобластоподобных опухолевых клетках [3, 10]. Установлено, что образующие кость клеточные структуры, кроме зрелых остеобластов и остеокластов, способны синтезировать опиоиды. В аспекте коморбидности отметим наличие у даларгина **ранозаживляющее, репаративное, репаративно-остеотропное, противовоспалительное, антиканцерогенное, противоопухолевое, антиметастатическое, анальгетическое, антидепрессивное, антистрессорное, иммуномодулирующее, антиоксидант-**

ное, лимфогонное, анальгетическое, гипотензивное, антиаритмическое, кардиопротекторное, пульмопротекторное, гепатопротекторное, панкреатопротекторное, гипохолестеринемическое, антиатеросклеротическое, антигипоксическое, противоишемическое, артериоло- и венолодилатирующее действия; нормализацию активности нейроэндокринных подсистем. На 2-е сутки после удаления опухоли и костно-заместительной пластики даларгин применялся внутривенно в общепринятой дозе – 1 мг в 5-10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Инъекции делали 1 раз в сутки, курс лечения 10 дней.

Интуитивно понятно, что для количественной характеристики гетерогенности КТИ структуры нормальных и патологически измененных тканей логично использовать показатели рентгеновской плотности области интереса, а именно: минимальную, максимальную, среднеарифметическую, стандартное отклонение среднеарифметической плотности. Практически вывод новых формул всегда неявно базируется на π -теореме (основная теорема анализа размерностей) [15]. В нашем случае анализ только 1 показателя (рентгеновской плотности) в рамках 3 безразмерных коэффициентов гетерогенности количественно оценивает гетерогенность текстуры КТИ. Практически коэффициенты K_1 отражают одномерную гетерогенность, коэффициенты K_2, K_3 – двумерную гетерогенность.

Коэффициенты гетерогенности K_1, K_2, K_3 рассчитываются по следующим формулам [15]:

$$K_1 = \frac{РП_{\max} - РП_{\min}}{РП_{\max} + РП_{\min}},$$

$$K_2 = \frac{РП_{\max} - РП_{\min}}{РП_{\text{са}}},$$

$$K_3 = \frac{РП_{\text{са}} - РП_{\min}}{РП_{\max} - РП_{\min}},$$

где $РП_{\max}$ – рентгеновская плотность максимальная, ед. X; $РП_{\min}$ – рентгеновская плотность минимальная, ед. X; $РП_{\text{са}}$ – рентгеновская плотность среднеарифметическая, ед. X.

Шкала «**гомогенность** → **гетерогенность**» K_1 соответствует 0,00 → 1,00; K_2 – 0,00 → ≈10,00; K_3 – 0,00 → 1,00.

Информативность K_1, K_2, K_3 в определенной мере зависит от размера скользящей апертуры. В большой апертуре отражаются свойства текстурной гомогенности более крупных объектов, при этом влияние отдельных пикселей апертуры на величину текстурной оценки снижается и заметно ухудшается пространственное разрешение конечной классификации. В слишком малой апертуре может оказаться недостаточно статистической информации для адекватного описания свойств текстуры объектов [5]. Исследование влияния

размера апертуры на правильную интерпретацию количественных текстурных признаков показало, что в окнах размером 3×3 или 5×5 пикселей статистические текстурные показатели больше работают как обнаружители перепадов яркости. Слишком большие размеры апертуры могут исказить результаты из-за влияния краев структур и границ изображений. Однако большая апертура позволяет достигнуть высокой статистической достоверности. Апертура 20×20 пикселей наиболее эффективна для текстурного анализа объектов. При изменении размеров апертуры от 80×80 до 20×20 пикселей количественные значения текстурных показателей изменялись на 5...10 %. Дальнейшее изменение размера апертуры приводило к значительному искажению показателей.

Определение рентгеновской плотности компактной, губчатой тканей, интерфейса (границы раздела между тканями, между тканями и биокерамикой; относительно новый термин [11]) проводили на КТИ ориентировочно в зонах Грузна (преимущественно 1 и 7) (таблица).

Интерфейс характеризуется, как правило, гистограммой с 2 основными модами. Статистическая обработка количественных показателей ($M \pm m$) проводилась с помощью статистического пакета «Microsoft® Excel 97». Достоверность различий между полученными показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Больные с содержанием диагностических процедур были ознакомлены и подписали форму «Информированное согласие» в качестве обследуемых.

Рентгеновская плотность (ед. X) и коэффициенты гетерогенности костной ткани до и после костно-заместительной пластики.

Ткани	РПса	РПмакс	РПмин	K_1	K_2	K_3
Контрольная группа (n = 11)						
Компактная	1307±69	1528	796	0.315	0.560	0.698
Губчатая	294±25	438	179	0.420	0.881	0.444
Интерфейс	564±37	761	309	0.422	0.801	0.564
Больные до операции (n = 20)						
Компактная	812±41	1451	601	0,414	1,047	0,248
Губчатая	218±19	407	137	0,496	1,238	0,300
Интерфейс	432±33	634	283	0.383	0.812	0.425
6-8 месяцев после ЭП и пластики (n = 4)						
Компактная	784±37	1234	585	0.357	0.828	0.307
Губчатая	205±16	368	149	0.424	1.068	0.256
Интерфейс	486±26	599	202	0.496	0.817	0.715
12-15 месяцев после ЭП и пластики (n = 5)						
Компактная	839±39	1295	653	0.330	0.765	0.290
Губчатая	241±17	397	173	0.393	0.929	0.304
Интерфейс	501±27	639	196	0.531	0.884	0.688
6-8 месяцев после ЭП и пластики с даларгином (n = 5)						
Компактная	897±43	1375	561	0,420	0,907	0,413
Губчатая	292±20	515	166	0,512	1,195	0,361
Интерфейс	609±34	871	218	0,600	1,072	0,599
12-15 месяцев после ЭП и пластики с даларгином (n = 6)						
Компактная	1106±54	1581	623	0,435	0,866	0,504
Губчатая	364±22	695	182	0,585	1,409	0,355
Интерфейс	784±35	1081	263	0,608	1,043	0,637

Результаты и их обсуждение

На основе опыта работы с биоимплантами [13] при анализе степени интеграции костной ткани с поверхностью эндопротезов и биокерамики количественную оценку плотности костной ткани проводили гистографичным анализом КТИ костных тканей. Результаты радиологического мониторинга 20 больных основной группы, 11 больных контрольной группы и расчёта коэффициентов гетерогенности представлены в таблице.

Коэффициенты K_1 и K_2 во всех группах показали достоверно более высокую гетерогенность губчатой ткани (вполне очевидно и тривиально с морфологической точки зрения) по сравнению с компактной тканью ($P < 0,01$). Гетерогенность компактной и губчатой тканей у больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями до операции достоверно выше, чем у больных контрольной группы ($P < 0,01$).

Использование у больных даларгина увеличило гетерогенность компактной и губчатой тканей (согласно интерпретации K_1) уже через 6-8 месяцев по сравнению с приблизительно идентичной группой больных без даларгина: на 17,6 % и 27,8 % соответственно.

Биоактивность биокерамики проявляется в остеоинтеграции – образовании непосредственных биохимических связей с прилегающей к ним костной тканью, а также в свойствах остеокондуктивности и остеостимуляции – она служат проводником и стимулятором образования и дальнейшего разрастания по поверхности и в порах имплантата новой костной ткани.

Известны работы по оценке остеоинтеграции по рентгеновской плотности [13,14]. Так, например, установлено [14], что плотность тканей в зоне контакта кость - трансплантат существенно возрастает с увеличением срока после краниопластики^ через 2 года – 497 ± 16 ед. X, через 5 лет – 908 ± 24 ед. X, через 7 лет – 1297 ± 21 ед. X), что, по мнению автора, дополнительно свидетельствует о остеоиндуктивной способности биокерамических трансплантатов.

Интеграция металлических имплантов в костную ткань – это введение инородного тела в тканевую среду живого организма, обеспечивает восстановление целостности и замещения утраченных тканевых структур, чем достигается и частичное / полное восстановление их функции. Этот процесс характеризуется почти отсутствием патологических реакций прилегающих к имплантату тканей и образованием длительного и

стабильного соединения с ними. Отметим, что параллельно с этим происходит выход незначительного (в пределах порогового уровня) количества ионов/микрочастиц металла со стороны имплантата в окружающие ткани. Эти частицы титана в костной ткани обнаруживаются при гистографическом анализе рентгеновской плотности КТИ кости даже спустя годы после имплантации (феномен металлоза). Благодаря адекватной сегментации КТИ в нашем исследовании металлоз не оказал влияния на оценку гетерогенности.

Выводы

Исследование информативности динамики коэффициентов гетерогенности проведено на примере эндопротезирования с использованием биокерамики биомин и нейропептида даларгина. Коэффициенты объективно отражают состояние костной ткани у больных с переломами и больных с опухолями до и после лечения. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности совместного применения даларгина и биомина: установлено уплотнение структуры компактной и губчатой тканей и увеличение их гетерогенности. Под влиянием даларгина реорганизуется структура интерфейса, характерная для интактной костной ткани, соответственно наблюдается восстановление и прочности. Исследование выполнено в рамках плановой научно-исследовательской работы Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины «Розробка кістково – пластичних хірургічних втручань у хворих на пухлини кісток з застосуванням біоактивної кераміки».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Алиев М. Д. Эндопротезирование как основа ортопедии / М. Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – № 4. – С. 7-12.
2. Бабалаев А. А. Реэндопротезирование после органосохранных операций у больных с опухолями костей: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.12 / Бабалаев Алмазбек Алтынбаевич; [Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН]. – Москва, 2013. – 26 с.

3. Васильев А. В. Влияние опиоида периферического действия даларгина на клеточную пролиферацию *in vitro* репаративную регенерацию костной ткани *in vivo*: диссертация ... кандидата медицинских наук: 03.03.04 / Васильев Андрей Вячеславович; [НИИ морфологии человека РАМН]. – Москва, 2016. – 108 с.
4. Карпенко В. Ю. Реконструктивный и реконструктивно-пластический этапы при радикальных операциях в онкологической ортопедии: диссертация ... доктора мед. наук: 14.01.12 / Карпенко Вадим Юрьевич; [Национальный медицинский исследовательский радиологический центр]. – Обнинск, 2016. – 337 с.
5. Колодникова Н. В. Обзор текстурных признаков для задач распознавания образов / Н. В. Колодникова // Доклады ТУСУРа. Автоматизированные системы обработки информации, управления и проектирования. – 2004. – С. 113-124.
6. Колотилов Н. Н. Нейропептиды / Н. Н. Колотилов. – Афины-Москва- Берлин: МАМТН, 2000. – 150 с.
7. Колотилов Н. Н. Гетерогенность компьютерно-томографических изображений опухолей: введение в проблему / Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 1. – С. 73-77.
8. Корман Д. Перепрофилирование лекарств для онкологии / Д. Корман // Практическая онкология. – 2017. – № 1. – С. 139-158.
9. Красильников А. А. Применение коллагенсодержащего материала при хирургическом лечении первичных доброкачественных опухолей костей и суставов.: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.15 / Александр Александрович Красильников; [Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова – ГОУВПО]. – Москва, 2013. – 27 с.
10. Ляшев Ю. Д. Опиоидные пептиды как регуляторы репаративного остеогенеза: дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.13 / Юрий Дмитриевич Ляшев. – Курск, 2002. – 217 с.
11. Михальченко Д. В. Внутренний интерфейс дентального имплантата как очаг хронической инфекции / Д. В. Михальченко, Е. Ю. Бадрак, Е. Н. Ярыгина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 307-309.
12. Санкаранараянан А. С. Эндопротезирование тазобедренного сустава при опухолях проксимального отдела бедренной кости: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.22 / Санкаранараянан Арумугам Сараванан; [Московский областной научно-исследовательский клинический институт]. – Москва, 2008. – 139 с.
13. Терновой М. К. Эндопротезування та кістково-замісна хірургія при доброякісних та злоякісних пухлинах нижніх кінцівок: використання мебіфону/ М. К. Терновой, М. М. Колотілов, В. В. Вовк, Є. В. Туз // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2014. – №1-2. – С. 59-66.
14. Тульчинський В. Г. Краніопластика дефектів черепа з використанням біокерамічних трансплантатів: дисертація ... кандидата мед. наук: 14.01.05 / В.Г. Тульчинський [Українська військово-медична академія МО України]. – Київ, 2018. – 167 с.
15. Kolotilov N. N. CT images of pancreatic malignant tumors: heterogeneity coefficients / N. N. Kolotilov, L. R. Zabudskaya // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – № 3. – С. 35-38.
16. Malawer M. M. Treatment of Sarcomas and Allied Diseases / M. M. Malawer, P. H. Sugarbaker. – Washington: Kluwer Academic Publishers, 2001. – Vol. XIII. – 626 p.
17. Ternovoy N. K. Biomin: first experience in veterinary medicine / N. K. Ternovoy, I. I. Stoykov, E. V. Tuz, N. V. Ulyanchich // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 30-32.
18. Teylor V. M. Hospitalizations for back and neck problems: a comparison between the Province of Ontario and Washington State / V. M. Teylor // Health Serv. Res. – 1998. – Vol. 33(4 Pt 1). – P. 929-945.
19. Zeegen E. N. Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses at early follow-up / E. N. Zeegen, L. A. Aponte-Tinao, F. J. Hornicek // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2004. – Vol. 420. – P. 239-250.

**ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ
КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИХ
ИЗОБРАЖЕНИЙ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ:
ГЕТЕРОГЕННОСТЬ
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ
(ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)**

*Н.К. Терновой, Н.Н. Колотилов,
О.В. Дроботун, Е.В. Туз, Н.В. Ульянчик,
Ю.П. Терницкая*

Цель статьи – описать информативность способа исследования остеointegrации эндопротеза с помощью текстурного анализа компьютерно-томографических изображений костных тканей до и после эндопротезирования и костно-заместительной пластики биокерамикой путём оценки гетерогенности костного ложа.

Обследование 20 больных с первичными злокачественными и метастатическими опухолями бедренной кости в возрасте от 36 лет до 59 лет выполнено по общепринятым стандартным протоколам на мультиспиральном томографе. Контрольная группа – 11 больных в возрасте от 39 лет до 56 лет с переломами костей нижних конечностей, обследованы однократно. На основе среднеарифметической, максимальной и минимальной рентгеновской плотности предложен расчёт 3 коэффициентов гетерогенности. Коэффициенты объективно отражают состояние костной ткани у больных с переломами и больных с опухолями до и после лечения. Исследование информативности динамики коэффициентов гетерогенности проведено на примере эндопротезирования с использованием биокерамики биомин и нейропептида даларгина. Результаты свидетельствуют об эффективности совместного применения даларгина и биомин: установлено уплотнение структуры компактной и губчатой тканей и увеличение их гетерогенности. Под влиянием даларгина реорганизуется и восстанавливается структура интерфейса, характерная для интактной костной ткани, соответственно наблюдается восстановление прочности.

ТЕКСТУРНИЙ АНАЛІЗ КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ КІСТКОВИХ ТКАНИН: ГЕТЕРОГЕННІСТЬ ЯК ПОКАЗНИК ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ (ПОПЕРЕДНЄ ПОВІДОМЛЕННЯ)

*М.К. Терновой, М.М. Колотілов,
О.В. Дроботун, Е.В. Туз, Н.В. Ульянчич,
Ю.П. Терницька*

Мета статті – описати інформативність методу дослідження остеointegraції за допомогою текстурного аналізу комп'ютерно-томографічних зображень кісткових тканин до і після ендопротезування та кістково-замісної пластики біокерамікою шляхом оцінки гетерогенності.

Обстеження 20 хворих з первинними злоякісними і метастатичними пухлинами стегнової кістки у віці від 36 років до 59 років виконано за загальноприйнятими стандартними протоколами на мультиспиральному томографі. Контрольна група – 11 пацієнтів у віці від 39 років до 56 років з переломами кісток нижніх кінцівок, обстежені однократно. На основі середньоарифметичної, максимальної і мінімальної рентгеновської щільності запропонований розрахунок 3 коефіцієнтів гетерогенності. Коефіцієнти об'єктивно відобра-

жають стан кісткової тканини у хворих з переломами і хворих з пухлинами до і після лікування. Дослідження інформативності динаміки коефіцієнтів гетерогенності проведено на прикладі ендопротезування з використанням біокераміки Біомін і нейропептиду даларгіну.

Результати дослідження свідчать про ефективність спільного застосування даларгіну і біоміну: встановлено ущільнення структури компактної і губчастої тканин і збільшення їх гетерогенності. Під впливом даларгіну реорганізується і відновлюється структура інтерфейсу, характерна для інтактної кісткової тканини, відповідно спостерігається відновлення і міцності.

TEXTURAL ANALYSIS OF COMPUTER-TOMOGRAPHY IMAGES OF BONE TISSUES: HETEROGENEITY AS THE OSTEOINTEGRATION INDEX (PRELIMINARY MESSAGE)

*N.K. Ternovoy, N.N. Kolotilov,
O.V. Drobotun, E.V. Tuz, N.V. Ulyanchich,
Yu.P. Ternitskaya*

The purpose of the article is to describe the informativ value of the endoprosthesis osseointegration investigation method with textural analysis of computer-tomographic images of bone tissues before and after arthroplasty and bone replacement plastics with bioceramics by assessing the bone bed heterogeneity.

The investigation of 20 patients with primary femur malignant and metastatic tumors of 36 to 59 years old was performed according to the generally accepted standard protocols with multislice tomograph. The control group of 11 patients aged from 39 years to 56 years with lower extremities' fractures was examined once. It was proposed the calculation of 3 heterogeneity coefficients based on the arithmetic mean, maximum and minimum x-ray density. The coefficients objectively reflect the state of the bone tissue in patients with fractures and patients with tumors before and after treatment. The study of the informativeness of the heterogeneity coefficients dynamics was carried out using the example of endoprosthetics with biomin and neuropeptide dalargin bioceramics. The results indicate the effectiveness of the joint dalargin and biomin application: the compaction of compact and spongy tissues' structure and their heterogeneity increase were established. Under the influence of dalargin, the interface structure characteristic for intact bone tissue is reorganized and restored, respectively, the strength restoration is observed.

Позитронная эмиссионная томография в диагностике рака пищевода

Д.А. Джужа¹, С.Д. Мясоедов²

Национальный институт рака
МЗ Украины, г. Киев¹,
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев²

Рак пищевода (РП) является восьмой по частоте злокачественной опухолью в мире, приводящей в 400 000 смертям ежегодно [5]. В США заболеваемость РП постепенно увеличивается в течение последних 25 лет приблизительно на 4,5 случая на 100 000 человек ежегодно, отношение смертность/заболеваемость продолжает оставаться высокой – 0,9 [70]. Прогноз РП, в том числе рака гастроэзофагального соединения (ГЭС), во всем мире плохой. В Великобритании 5-летняя выживаемость составляет около 13 % [6]. Главной причиной неблагоприятного прогноза является бессимптомность процесса на ранних стадиях; большинство случаев диагностируется, когда процесс становится локально распространенным с вовлечением регионарных лимфоузлов или появляются отдаленные метастазы [83].

В Украине в 2017 году общая заболеваемость раком пищевода на 100 тыс. населения составила 4,4, общая смертность – 3,6. Рост заболеваемости в 2016 году по сравнению с 2015 годом составил 2,6 %; не прожили 1 года из выявленных в 2016 году – 67,6 % [1].

Наиболее часто заболевают мужчины в возрасте старше 45-50 лет. Гистологически РП в 93-95 % плоскоклеточный, аденокарциномы составляют 3-5 %, редкие формы злокачественных опухолей пищевода – нейроэндокринные опухоли, лимфомы, саркомы. РП рано метастазирует лимфогенным путем в шейные, медиастинальные и перигастральные лимфатические узлы, гематогенным – преимущественно в легкие, печень, кости.

Основой радикального лечения локального РП является хирургическая резекция с лимфаденэктомией. Мультимодальный подход позволяет увеличить выживаемость на 7-13 % [21, 63, 75]. Несмотря на значительное улучшение хирургических методик и послеоперационного ведения, резекция пищевода все еще имеет высокий уровень осложнений, послеоперационная смертность составляет от 1 до 8 % [35]. Кроме того, плохую послеоперационную выживаемость име-

ют больные с полной резекцией опухоли и не диагностированными отдаленными метастазами на момент операции. 5-летняя выживаемость больных с радикальным лечением остается относительно низкой – 20-47 % [31, 56, 63, 67]. Получение точной информации о стадии заболевания позволяет снизить высокие риски, связанные с резекцией РП, поскольку только больные с потенциально курабельной резекцией могут считаться кандидатами на оперативное лечение [35].

Стадирование

Стадирование РП определяет план лечения, который может включать локальную, комбинированную и системную терапию [35].

После уточнения клинического диагноза эндоскопической биопсией и патогистологическим исследованием распространенность опухоли оценивается с применением нескольких методов визуализации – эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), компьютерной томографии (КТ), рентгенографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронной эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ), остеосцинтиграфии [82]. Наиболее распространенные модальности стадирования РП – ЭУЗИ и КТ органов грудной и брюшной полостей (КТ ОГБП). ЭУЗИ позволяет хорошо дифференцировать ранние стадии опухолевого роста и распространенные первичные поражения. В сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией ЭУЗИ стало важным инструментом оценки регионарных лимфатических узлов [3]. Чувствительность ЭУЗИ в диагностике первичной опухоли колеблется в пределах 85-95 %, регионарных метастазов – 70-80 %, точность в оценке первичной опухоли и регионарных метастазов – соответственно 85 и 75 % [39, 92]. По данным метаанализа 49 исследований чувствительность ЭУЗИ в определении T-стадии – 81-

90 %, специфичность – 99 % [72]. ЭУЗИ имеет определенные ограничения: обструкция пищевода может делать прохождение эндоскопа ниже опухоли невозможным и не давать точно оценить распространенность процесса. Метод не эффективен в оценке отдаленных метастазов [16, 83].

До внедрения в практику КТ точное первичное стадирование отмечалось у 20-30 % больных РП [28]. С появлением томографических изображений точность стадирования значительно улучшилась, поскольку КТ дает возможность оценить как местную инвазию, так и отдаленные метастазы. Ранние исследования эффективности КТ в оценке резектабельности сообщали точность до 90 %, однако, в более поздних работах показатель был в пределах 50-60 % [24, 64, 84, 92]. КТ особенно полезна в диагностике печеночных и адреналовых метастазов, но менее точна в оценке распространенности первичного очага и вовлечения лимфоузлов. В исследовании [18] чувствительность КТ в диагностике метастазов в чревные лимфоузлы, печень и легкие составляла соответственно 69, 73, 90 % и превышала чувствительность абдоминального УЗИ, ЭУЗИ и рентгенографии легких при этих локализациях. Применение комбинации КТ и УЗИ шеи для диагностики метастазов в надключичные лимфоузлы и КТ ОГБП для диагностики метастазов в чревные лимфатические узлы, печень и легкие является экономически оправданной тактикой. УЗИ брюшной полости, рентгенография грудной клетки, ЭУЗИ для диагностики отдаленных метастазов имеют ограниченное значение и должны применяться только при специальных показаниях.

МРТ-изображения во многом сходны с КТ-томограммами и не дали существенного улучшения предоперационного стадирования. Однако МРТ может быть несколько лучше для оценки взаимоотношений опухоли и сосудистых структур [35]. Уже первые работы, посвященные роли ФДГ-ПЭТ в стадировании РП в 90-х годах прошлого века, показали ее высокую диагностическую эффективность [35, 65]. В первичных опухолях плоскоклеточного РП, как правило, отмечается высокое накопление ФДГ, но чувствительность метода заметно снижается при новообразованиях размерами менее 5–8 мм, что связано с ограниченным пространственным разрешением ПЭТ-сканеров [34]. Согласно исследованиям Н. Kato et al. чувствительность ПЭТ в диагностике pT_1 опухолей составляла 43 %, T_2 – 83 %, T_3 – 97 %, T_4 – 100 % [80]. ПЭТ не может адекватно оценить степень инвазии опухоли в

слизистую пищевода и дифференцировать *in situ* рак и инвазивный рост [71].

При аденокарциномах более частой причиной негативных результатов является низкое накопление РФП или его отсутствие. Не накапливающие опухоли часто плохо дифференцированы, слизесодержащего типа, имеют диффузный тип роста, не свойственный опухолям желудочно-кишечного тракта [32]. Причиной низкой фиксации ФДГ может быть отсутствие экспрессии глюкозного транспортера GLUT-1 на поверхности опухолевых клеток [30]. Ложноположительные результаты могут быть вызваны эзофагитами токсического, радиационного и инфекционного характера, доброкачественными процессами [71].

При первичной диагностике ЭУЗИ остается в настоящее время стандартом для оценки локального процесса, ПЭТ имеет вспомогательное значение [80]. Очевидно, рутинное применение ПЭТ не показано при ранних стадиях РП, поскольку метод не позволяет точно оценить глубину инвазии в стенку пищевода, а вероятность отдаленных метастазов низка [11, 46].

В диагностике регионарных метастазов РП чувствительность, специфичность и точность ФДГ-ПЭТ составляли соответственно 52-57, 94-97 и 84-86 %, тогда как эти показатели при КТ были 15-18, 97-99, 77-78 % [27, 42]. По данным [88] чувствительность и специфичность ПЭТ в диагностике регионарных метастазов были 33 и 89 %, ЭУЗИ – соответственно 81 и 67 %. Более высокая чувствительность ЭУЗИ в оценке регионарных метастазов показана и в других исследованиях [16, 40]. Сопоставление эффективности КТ, ПЭТ и ЭУЗИ в N-стадировании РП показало сопоставимые показатели чувствительности всех трех модальностей (82-86 %), специфичность КТ и ЭУЗИ (67 %) достоверно не отличалась от ПЭТ (60 %) [13]. По данным [42] точность N-стадирования ПЭТ, КТ, ЭУЗИ, оцененная в одной группе пациентов, соответственно 83, 60 и 58 %.

Согласно результатам метаанализа 12 работ при N-стадировании чувствительность ФДГ-ПЭТ в пуле составляла – 51 %, специфичность – 84 % [77]. Прогностический показатель положительного результата (ПППР) колебался в пределах 70-100 %, прогностический показатель отрицательного результата (ППОР) – 64-100 %. Ложноотрицательные результаты были в основном связаны с низким накоплением РФП и трудностью дифференцировки регионарных метастазов менее 3 см, прилежащих к первичной опухоли [42]. Ложноположительные результаты могут быть обуслов-

лены воспалительным процессом или гетерогенностью накопления РФП в первичной опухоли, которая может создавать видимость метастатического регионарного поражения [16]. Саркоидоз и подобные инфекции также могут проявляться как выраженное метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов [90]. Поскольку методы визуализации все еще обладают относительно невысокой эффективностью при N-стадировании, биопсия продолжает применяться у больных с планируемым хирургическим лечением.

В диагностике отдаленных метастазов РП ПЭТ оказалась более эффективной, чем КТ в сочетании с ЭУЗИ: чувствительность 74 % против 47 %, точность 82 % против 64 % ($p=0,004$). Данные ПЭТ привели к повышению стадии с M_0 до M_1 у 15 % больных и понижение с M_1 до M_0 у 7 % [88]. В исследовании [17] применение ПЭТ повысило стадию РП до M_1 у 20 % больных. У 13 % больных со стадией M_1 по результатам ПЭТ были отменены неоправданные хирургические вмешательства, однако у 87 % обследованных все же проводилась лапароскопия для подтверждения позитивных результатов ПЭТ. Целесообразность применения ПЭТ для диагностики отдаленных метастазов показана и в других работах, поскольку метод позволяет избежать попыток резекцией у больных с диссеминацией процесса [54, 85] (рис. 1).

По данным метаанализа при M-стадировании чувствительность ФДГ-ПЭТ была 67 %, специфичность – 97 %. ПППР был в пределах 60-100 %, ППОР – 24-88 % [77]. Чувствительность метода существенно снижается с уменьшением размеров очагов менее 1 см. Ложноположительные результаты нечастые и обычно связаны с доброкачественными опухолями, воспалительными процессами, повышенным накоплением в нормальных тканях (мышцы, мочевой пузырь, бурая жировая ткань) [83].

Важным аспектом применения ПЭТ/КТ является диагностика синхронных опухолей, частота которых у больных РП колеблется от 3,6 до 27,1 % [22, 26]. Большинство из них располагается в области головы и шеи, желудке легких, мочевом пузыре [52, 53]. Данные метода позволили обнаружить не предполагаемые синхронные опухоли у 5,5 % обследованных [76].

Применение гибридных систем ПЭТ/КТ позволяет улучшить эффективность ФДГ-изображений при РП и обеспечивает ценными данными для дальнейшей диагностики и лечения. ПЭТ/КТ была более эффективной, чем ПЭТ в 22 % наблюдений, изменяя начальные характеристики очагов или уточняя анатомическую локализацию. Данные гибридных систем обеспечили более высокую специфичность и точность по сравнению с ПЭТ – 81 и 90 % против 59 и 83 %.

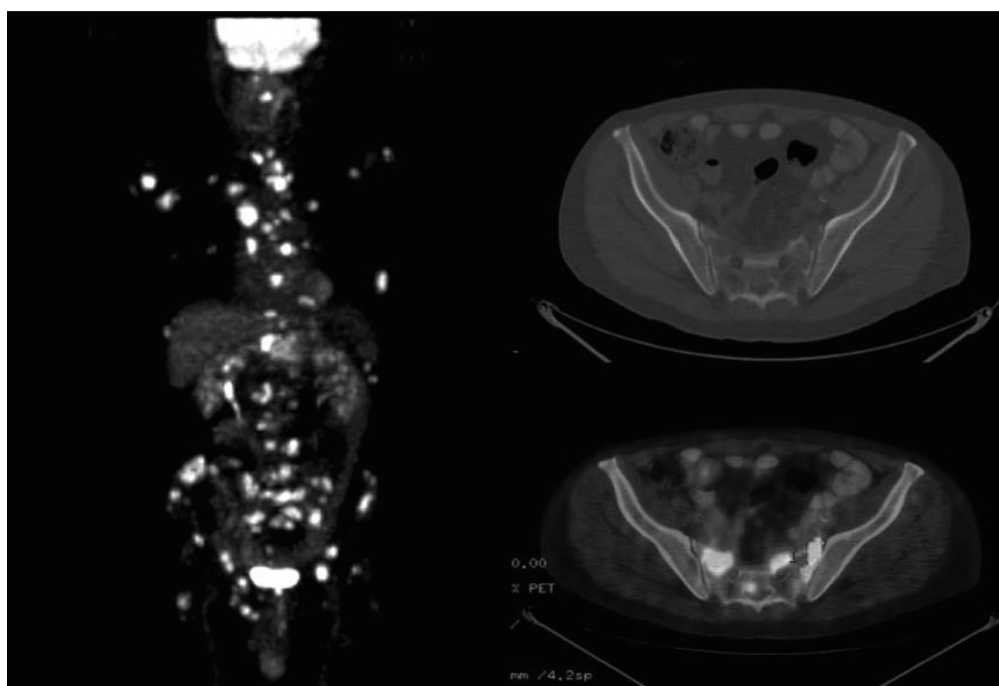


Рис 1. ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ обнаруживает множественные костные метастазы, не определяемые при стадировании на КТ [71].

Совмещенные изображения имели особую ценность при интерпретации шейной, абдоминальной и тазовой локализаций, для оценки процесса в регионарных лимфоузлах перед операцией и в областях послеоперационных анатомических изменений [79]. Использование гибридных систем ПЭТ/КТ и опухолевых специфических количественных параметров позволило увеличить чувствительность диагностики метастазов в лимфатические узлы до 96 %, специфичность – до 95 % [49]. Данные ПЭТ/КТ привели к изменению стадии заболевания у 65 % пациентов, тактика лечения изменена у 25-42,5 % [78, 85] (рис. 2). Технологический прогресс в развитии ПЭТ/КТ-сканеров и алгоритмов реконструкции изображений, внедрение ПЭТ/МРТ может обеспечить дальнейшее увеличение точности диагностики РП [21].

Диагностика рецидивов

Низкий уровень выживаемости больных РП в основном связан с высокой частотой ранних ре-

цидивов после лечения, которая колеблется от 45 до 53 %. Большинство рецидивов возникает в течение первых 2-х лет после операции с медианой 10-12 месяцев. У половины больных диагностируются системные отдаленные метастазы. Локо-регионарные рецидивы и сочетание их с отдаленными встречаются реже – соответственно в 14 и 35 % [57, 74]. После диагностики метастазов РП медиана выживаемости низка – 3-9 месяцев [66].

В современных руководствах Европейского общества медицинской онкологии и Национальной всеобщей раковой сети нет конкретных указаний о применении рутинных методов визуализации или эндоскопии с биопсией после начальной терапии РП. Основная причина – ограниченные возможности адекватной терапии при диагностике рецидивов РП, которые заключаются в сальважной химиорадиотерапии (ХРТ), направленной на симптоматическое лечение и улучшение качества жизни [68]. В то же время показана возможность при определенных клинических ситуациях реопераций рецидивов РП, которые безопасны и могут улучшить выживаемость.

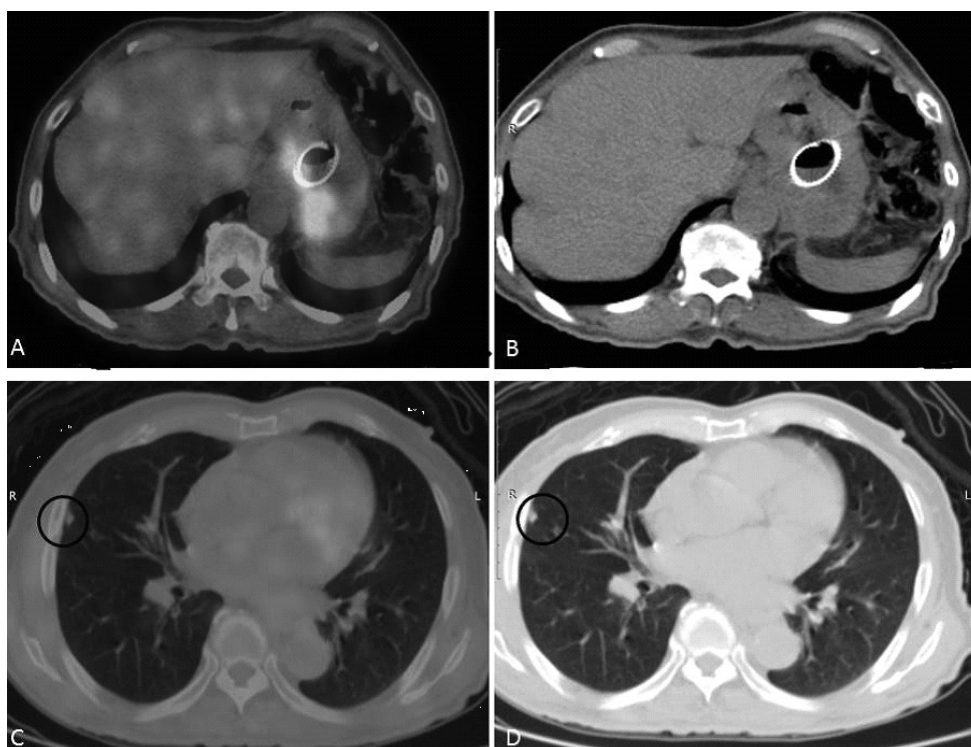


Рис. 2. Пациентке 73 лет с гистологически подтвержденной гастроэзофагальной аденокарциномой умеренно дифференцированного типа проведена ^{18}F -ФДГ- ПЭТ / КТ для исключения солитарного метастаза в легких. ПЭТ / КТ-изображения показали гиперметаболизм ^{18}F -ФДГ в области ГЭС со стентом *in situ* (A, B). Однако, в верхней доле правого легкого никаких признаков гиперметаболизма ^{18}F -ФДГ не обнаружено (C, D). Тактика лечения изменена с паллиативной на курательную. Эзофагэктомия проведена после курса лучевой терапии на первичный очаг. Больная наблюдалась в течение последующих 12 месяцев [78].

мость [10, 51, 69, 73]. Для развития новых стратегий лечения рецидивов РП необходимо применение современных методов визуализации. ПЭТ/КТ позволяет диагностировать РП в доклинической фазе, тем не менее, нет исследований, в которых бы оценивались совместное применение современных методов диагностики и агрессивной лечебной тактики [21, 66].

Как правило, диагностика рецидивов проводится КТ и ЭУЗИ. Однако интерпретация результатов морфологических исследований после хирургического и лучевого лечения часто затруднительна в связи с возникающими структурными изменениями. К тому же, отдаленные метастазы могут не визуализироваться на КТ или располагаться в не предполагаемых местах вне обычных полей сканирования [19]. ПЭТ/КТ показала высокую чувствительность в диагностике местных, регионарных и отдаленных рецидивов плоскоклеточного РП соответственно – 96,9, 85,9, 90,5 % [20]. В проспективном исследовании ФДГ-ПЭТ имела более высокую чувствительность и точность при диагностике местных и регионарных рецидивов, чем КТ: соответственно 100 и 91 % против 65 и 81 %. ППОР ПЭТ в этом исследовании составил 100 % [87].

По данным метаанализа 8 исследований, проведенного с целью оценки диагностической эффективности ПЭТ и ПЭТ/КТ в диагностике рецидивов рака пищевода после начального радикального лечения, чувствительность и специфичность в пуле составляли соответственно 96 и 78 % [21]. Анализ в подгруппах показал отсутствие статистически достоверного различия в точности в зависимости от типа сканера (ПЭТ или ПЭТ/КТ) или в зависимости от показаний к сканированию (рутинное наблюдение или клинические показания). ПЭТ и ПЭТ/КТ надежными модальностями визуализации с высокой чувствительностью и умеренно высокой специфичностью для обнаружения рецидивов рака пищевода после радикального лечения. Применение ПЭТ и особенно ПЭТ/КТ позволяет минимизировать ложноотрицательные результаты. Однако гистопатологическое подтверждение остается необходимым в связи с достаточно большим уровнем ложноположительных заключений.

Преимущества применения ПЭТ и ПЭТ/КТ над обычными методиками в отношении экономической эффективности и улучшения клинических исходов остаются предметом дискуссий. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения, позволяет ли ранняя диагностика реци-

дивов рака пищевода вместе с более агрессивными терапевтическими подходами обеспечить более высокие выживаемость и качество жизни.

Роль в планировании лучевой терапии

При планировании дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) РП ПЭТ может давать ценную информацию относительно объемов облучения, дополняя результаты КТ и ЭУЗИ. По данным [41] использование для планирования гибридной ПЭТ позволило уменьшить большой объем опухоли (БОО) у 35 % больных и увеличить у 21 %; у 17 % БОО был существенно модифицирован – на 25 % и более. В конечном итоге изменения БОО привели в модификации объемов облучения у более половины больных. Включение ПЭТ в предлучевую подготовку изменяет планирование ДЛТ, однако, остается неизвестным, влияет ли метод на исходы лечения. Аналогичные исследования по оценке роли ФДГ-ПЭТ и ЭУЗИ в определении мишеней облучения проведены в исследовании [81]. Информация, получаемая при ПЭТ, позволяла дополнительно оптимизировать ДЛТ при местнораспространенном РП.

Более высокая точность определения БОО с учетом данных ПЭТ показана и в других работах. Улучшенное планирование ДЛТ позволяет, как расширить исходные поля облучения, так и снизить дозы облучения на критические органы [2, 14, 15, 38, 43, 47].

Оценка эффективности терапии

Применение неоадьювантной терапии позволяет существенно улучшить выживаемость больных РП. Оценка раннего метаболического ответа с помощью ФДГ-ПЭТ может вносить весомый вклад в индивидуализацию лечебного алгоритма [45, 48, 50, 58, 61].

Пороговая величина снижения накопления РФП в 52 % при проведении ФДГ-ПЭТ до и через 3 недели после окончания ХРТ плоскоклеточного РП позволяла прогнозировать ответ на лечение с чувствительностью 100 % и специфичностью 55 %. ПППР ответа составлял 72 %, ППОР – 100 %. Низкая специфичность, очевидно, обуславливалась воспалением, связанным с лечением [55].

Проведен анализ эффективности ПЭТ в оценке результатов неоадьювантной терапии

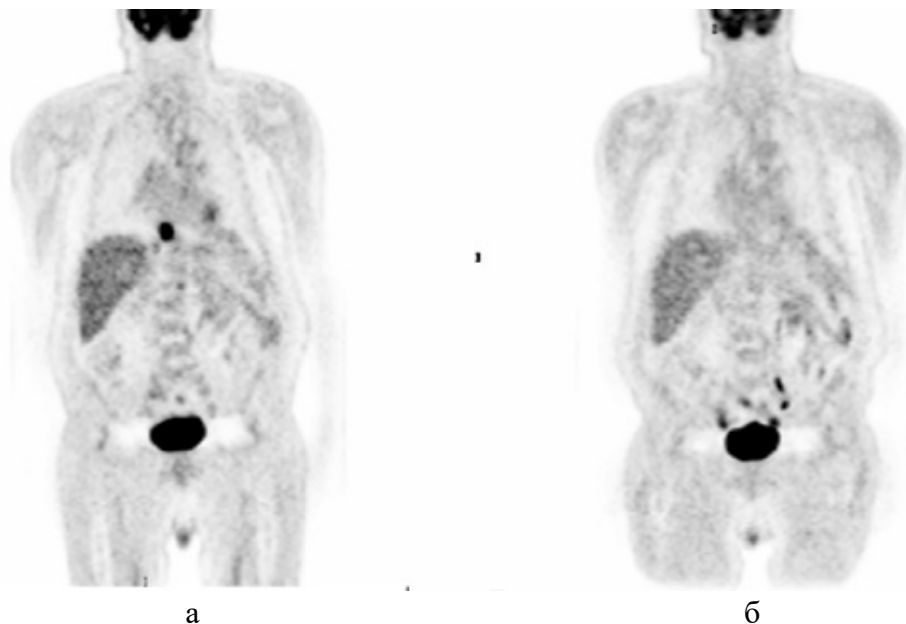


Рис. 3. При начальном стадировании на ПЭТ/КТ-изображениях определяется гиперфиксация ^{18}F -ФДГ в области диагностированной дистальной аденокарциномы пищевода (А). При рестадировании через 4 недели после неoadъювантной химиорадиотерапии на ПЭТ/КТ всего тела очагов патологического накопления РФП не обнаружено (Б) [83].

опухолей ГЭС. ПЭТ проводилась до и через 2 недели после начала химиотерапии. Результаты сопоставлялись с патогистологическими данными после эндоскопии через 3 месяца или хирургического лечения. При пороговом уровне снижения величины стандартизованного накопления (ВСН) ФДГ на 35 % как критерии терапевтического ответа чувствительность ПЭТ составляла 93 %, специфичность – 95 %. Гистологически полная или почти полная регрессия опухоли обнаружена у 53 % ответивших на лечение и только у 5 % не ответивших [62]. В исследовании ПЭТ до и через 4–6 недель после завершения ХРТ местнораспространенного РП имела чувствительность, специфичность и точность прогнозирования терапевтического ответа соответственно 71, 82 и 78 % [34]. По данным [37] при пороговой величине снижения ВСН 0 % после неoadъювантной ХРТ чувствительность, специфичность, ПППР и ППОР ПЭТ составляли соответственно 91, 50, 76 и 75 %. Снижение ВСН через 14 дней после начала ХРТ достоверно коррелирует с патогистологическим ответом опухоли, но точность в определении нереспондентов слишком мала, чтобы оправдать клиническое использование ПЭТ для раннего прерывания ХРТ у больных с потенциально курабельным РП. Согласно исследованиям [4]

ответ на неoadъювантную ХРТ достоверно ассоциирован с $\text{VSN}_{\text{макс}}$ после лечения и уровнем снижения $\text{VSN}_{\text{макс}}$ в первичной опухоли. Оптимальные пороговые величины прогнозирования полного патогистологического ответа, для посттерапевтической ВСН и снижения ВСН соответственно 2,7 и 75 %. Эти величины надежно разделяют пациентов на группы с полным ответом на ХРТ и без ответа.

По результатам обзора 24 работ диагностическая точность ФДГ-ПЭТ в оценке ответа на неoadъювантную терапию была существенно выше, чем КТ (85 и 54 %, $p=0,006$) и аналогична точности ЭУЗИ (85 и 86 %, $p=0,839$) [25].

В то же время в некоторых работах указывается на отсутствие достоверной корреляции между показателями ПЭТ/КТ и патогистологическим ответом после неoadъювантной ХРТ. Данные ПЭТ/КТ не могут считаться окончательно определяющими в оценке результатов неoadъювантной терапии [44, 86]. Переоценка ответа на лечение может быть связана с ложно негативными данными ПЭТ, обусловленными сохраняющимся микроскопическими очагами ниже порога визуализации [34, 59]. Недооценка ответа может быть первично вызвана радиационно-индуцированным воспалением. Когда ПЭТ применяется после терапии, невозможно дифференцировать между остаточной опухо-

лью и вызванными ХРТ эзофагитами [9, 29]. Посттерапевтические воспалительные процессы обнаруживаются достаточно часто и во многих случаях затрудняют оценку эффективности лечения РП, для обеспечения максимальной диагностической точности важным является время проведения ПЭТ [16].

Прогнозирование

Результаты ПЭТ могут иметь определенное прогностическое значение. По данным средняя выживаемость больных, ответивших на терапию по результатам ПЭТ, составляла 16,3 месяца и только 6,4 месяца у тех, которые классифицировались как нереспонденты ($p=0,05$) [59].

Показано, что интенсивность накопление ФДГ в первичной опухоли может являться прогностической величиной. В группе больных, у которых ПЭТ проводилась после неoadьювантной терапии, обнаружено, что ВСН 4 и более указывает на уменьшение продолжительности жизни с 2-летней выживаемостью 33 % против 60 % у больных с ВСН_{макс} менее 4 ($p=0,01$) [36]. Больные с более высокой ВСН_{макс} имели с большей вероятностью низко дифференцированные опухоли и более высокие стадии. При ВСН_{макс} 6,6 и менее 4-летняя выживаемость составляла 89 % против 31 % у пациентов с ВСН_{макс} более 6,6 ($p=0,001$) [8].

Мультивариантный анализ показал, что уровень снижения ВСН_{макс} после неoadьювантной ХРТ с порогом 70 % является независимым прогностическим фактором связанного с РП выживания (отношение рисков (ОР) – 0,45, $p=0,04$) [4].

Установлено, что количество очагов патологического накопления, обнаруженные на начальной ПЭТ, могут служить прогностическим фактором общей ($p=0,02$) и безрецидивной ($p=0,04$) выживаемости у больных с II и III стадиями РП, прошедших неoadьювантную терапию и хирургическое лечение. При мультивариантном анализе количество патологических очагов было независимым предиктором общей выживаемости ($p=0,03$), тогда как претерапевтическая ВСН, пиковая ВСН, тотальная ВСН не коррелировали с терапевтическим ответом, общей и безрецидивной выживаемостью [89]. По данным [33] для общей выживаемости при мультивариантном анализе достоверными независимыми прогностическими факторами были клиническая стадия (ОР=0,53, $p<0,05$), пато-

логоанатомическая стадия (ОР=3,14, $p<0,005$), протяженность опухоли при ПЭТ (ОР=2,74, $p<0,01$), количество ПЭТ-положительных лимфоузлов (ОР=1,71, $p<0,05$), для безрецидивной выживаемости только количество позитивных лимфоузлов при ПЭТ было достоверным независимым прогностическим фактором (ОР=1,87, $p<0,001$).

Альтернативные позитронные радиофармпрепараты

Поскольку ФДГ не является тумороспецифичным РФП и возможны ложноположительные результаты для диагностики РП были апробированы другие позитронизлучающие РФП: ^{18}F -FLT (^{18}F -3-дезоксид-3-фтортимидин), ^{11}C -4DST (4'-[метил- ^{11}C]тиотимидин), ^{11}C -холин, ^{18}F -алфатид (^{18}F -ALF-NOTA-PRGD₂).

^{18}F -FLT после фосфорилирования тимидинкиназой 1 в ^{18}F -FLT-монофосфат фиксируется внутриклеточно и может использоваться как маркер пролиферации. При сопоставлении результатов применения FLT и ФДГ установлены более высокая диагностическая эффективность последней. Также не была обнаружена корреляция между накоплением ^{18}F -FLT и маркером пролиферации Ki-67 [12].

^{11}C -холин в виде фосфатидилхолина включается в клеточные мембраны и может служить маркером мембранного метаболизма. Данные об эффективности применения РФП для диагностики РП противоречивы [48]. В исследовании O. Kobori et al. чувствительность ^{11}C -холина в диагностике плоскоклеточного РП превышала ФДГ [60]. В то же время по согласно результатам, полученным [7], диагностические показатели ФДГ-ПЭТ в группе больных с РП и аденокарциномами ГЭС были более высокими.

^{11}C -4DST разработан как РФП для оценки клеточной пролиферации, который включается непосредственно в ДНК. При применении ^{11}C -4DST ПЭТ/КТ для прогнозирования ответа на неoadьювантную терапию диагностическая точность методики была эквивалентной или превышала показатели ФДГ ПЭТ/КТ [23].

ПЭТ/КТ с ^{18}F -алфатидом показала более высокую специфичность, точность и ПППР при диагностике регионарных метастазов РП, чем ФДГ ПЭТ/КТ [91].

Таким образом, методики ПЭТ и ПЭТ/КТ являются эффективными модальностями визуализации в диагностическом обеспечении больных РП.

При начальном стадировании РП ПЭТ показана у больных с локально распространенной опе-

рабельной опухоли. Она позволяет оценивать распространенность процесса, диагностировать отдаленные метастазы и синхронные опухоли, что способствует более точному отбору пациентов для хирургического лечения.

Метод обладает высокой точностью в ранней диагностике рецидивов РП после радикального лечения.

Одно из главных направлений применения ПЭТ – мониторинг раннего терапевтического ответа после неoadьювантной терапии. Метод способен неинвазивно определять нереспондентов, которые могут получить пользу от альтернативных способов лечения. Однако, для повышения точности оценок, очевидно, необходимы дальнейшие методические доработки.

Данные ПЭТ могут быть использованы для прогнозирования общей и безрецидивной выживаемости.

Литература

1. Рак в Україні, 2016–2017. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюл. Нац. канцер-реєстру України № 19 / За ред. д.м.н. Колесник О.О.; Нац. ін-т раку. – Кр-й: ПОЛУМ, 2018. – 136 с.
2. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer / T. Leong, C. Everitt K. Yuen [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 78. – P. 254-261.
3. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma / S. Kelly, K. M. Harris, E. Berry [et al.] // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P. 532-539.
4. Ability of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography to predict outcomes of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical treatment for esophageal squamous cell carcinoma / Y. Hamai, J. Hihara, M. Emi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102. – P. 11322-11340.
5. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136, N5. – P. E359-386.
6. Cancer Research UK / Statistics and outlook for oesophageal cancer (2014). Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/oesophageal-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-oesophageal-cancer>.
7. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? / P. L. Jager, T. H. Que, W. Vaalburg [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 28. – P. 1845-1849.
8. Certolio R. J. Maximum standardized uptake values on positron emission tomography of esophageal cancer predicts stage, tumor biology, and survival / R. J. Certolio, A. S. Bryant // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82. – P. 391-394.
9. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management / R. Bar-Shlom, N. Yefremov, L. Guralnik [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1200-1209.
10. Clinical significance of surgical resection for the recurrence of esophageal cancer after radical esophagectomy / Y. Hiyoshi, M. Morita, H. Kawano [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 240-246.
11. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma. Does FDG-PET/CT have a role? / S. L. Betancourt Cuellar, B. W. Carter, H. A. Macapinlac [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1202-1206.
12. Comparison of ¹⁸F-FLT PET and ¹⁸F-FDG PET in esophageal cancer / H. L. van Westreenen, D. C. Cobben, P. L. Jager [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 400-404.
13. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial of patients with esophageal cancer / V. J. Lowe, F. Booya, J. C. Fletcher [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2005. – Vol. 7. – P. 422-430.
14. Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal cancer / C. T. Muijs, L. M. Schreurs, D. M. Bussz [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 447-453.
15. Correlation of molecular response as measured by ¹⁸F-FDG positron emission tomography with outcome after chemoradiotherapy in patients with esophageal carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69. – P. 358-363.
16. Dehdashti F. Neoplasms of the esophagus and stomach / F. Dehdashti, B.A. Siegel // *Semin. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 34. – P. 198-208.
17. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET / P. A. Heeren, P. L. Jager, F. Bongaerts [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 980-987.
18. Detection of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis / E. P. M. van Vilet, E. W.

Steyerberg, M. J. C. Eijkermans [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 97. – P. 868-876.

19. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy / J. F. Bruzzi, S. G. Swisher, M. T. Truong // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 125-134.

20. Diagnostic and prognostic value of ^{18}F -FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus / H. Guo, H. Zhu, Y. Xi [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48. – P. 1251-1258.

21. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent esophageal cancer after treatment with curative intent: a systematic review and meta-analysis / L. Goense, P. S. N. van Rossum, J. B. Reitsma [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 995-1002.

22. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer / K. Kagei, M. Hosokawa, H. Shirati [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 32. – P. 120-127.

23. Efficacy of 4'-[methyl- ^{11}C]thiothymidine PET/CT before and after neoadjuvant therapy for predicting therapeutic responses in patients with esophageal cancer / M. Hotta, R. Minamimoto, K. Yamada [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2018. – Vol. 59, suppl. 1. – P. 158.

24. Esophageal cancer staging by CT: long-term follow-up study / R. A. Halvorsen Jr., K. Magruder-Habib, W. L. Foster Jr. [et al.] // *Radiology.* – 1986. – Vol. 161. – P. 147-151.

25. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG-PET for assessment of response for neoadjuvant therapy – systematic review / M. Westerterp, H. L. van Westreenen, J. B. Reitsma [et al.] // *Radiology.* – 2005. – Vol. 236. – P. 841-851.

26. Esophageal carcinoma and multiple primary tumors / M. H. J. Voormolen, R. A. J. Van Deelen, H. W. Tilanus [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 1995. – Vol. 8. – P. 218-221.

27. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography / K. Kim, S. J. Park, B. T. Kim [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 290-294.

28. Evaluation of noninvasive tests for the preoperative staging of carcinoma of the esophagus: a prospective study / R. I. Inculet, S. M. Keller, A. Dwyer [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1985. – Vol. 40. – P. 561-565.

29. Evaluation of response to neoadjuvant therapy by quantitative FDG-PET in patients with esophageal cancer / N. Arsian, T. Miller, F. Dehdashti [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 301-310.

30. Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastases, and patients survival / T. Kawamura, T. Kusakabe, T. Sugino [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P. 634-641.

31. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial / J. M. Omloo, S. M. Lagarde, J. B. Hulscher [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – P. 992-1000.

32. FDG-PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings / A. Stahl, K. Ott, W. A. Weber [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 30. – P. 288-295.

33. ^{18}F -FDG PET in patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing curative surgery: prognostic implications / J. Y. Choi, H.-J. Jang, Y. M. Shim [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1843-1850.

34. Flamen P. Positron emission tomography in gastric and esophageal cancer / P. Flamen // *Curr. Opin. Oncol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 359-363.

35. Flanagan F.L. Staging of esophageal cancer with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography / F. L. Flanagan, F. Dehdashti, B. A. Siegel [et al.] // *AJR.* – 1997. – Vol. 168. – P. 417-424.

36. 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography imaging is predictive of pathologic response and survival after preoperative chemoradiation in patients with esophageal carcinoma / S. G. Swisher, J. Erasmus, M. Maish [et al.] // *Cancer.* – 2004. – Vol. 101. – P. 1776-1785.

37. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable esophageal cancer / M. van Heijl, J. M. Omloo, M. I. van Berge Henegouwen [et al.] // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 253. – P. 56-63.

38. Gross tumour delineation on computed tomography and positron emission tomography-computed tomography in oesophageal cancer: A nationwide study / M. E. Nowee, F. E. M. Voncken, A. N. T. J. Kotte [et al.] // *Clinical and Translational Radiation Oncology.* – 2019. – Vol. 14. – P. 33-39.

39. Helical CT versus EUS fine needle aspiration for celiac nodal assessment in patients with esopha-

- geal cancer / J. Romargnuolo, J. Scott, R. H. Hawes [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 648-654.
40. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of esophagus and gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy / T. Lerut, P. Flamen, N. Ectors [et al.] // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 743-752.
41. Impact of CT and ^{18}F -deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma / L. Muor-neau-Zabotto, E. Toubout, D. Lerouge [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63. – P. 340-345.
42. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET / J. Y. Choi, K. H. Lee, Shim Y. M. [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 41. – P. 808-815.
43. Improving observer variability in target delineation for gastro-oesophageal cancer – the role of (^{18}F)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography // D. Vesprini, Y. Uyng, R. Dinniwell [et al.] // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* – 2008. – Vol. 20. – P. 631-638.
44. Ineffectiveness of ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer / G. Piessen, G. Petyt, A. Duhamel [et al.] // *Ann. Surg.* – 2013. – Vol. 258. – P. 66-76.
45. Influence of the baseline ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography results on survival and pathologic response in patients with gastroesophageal cancer undergoing chemoradiation / H. Javeri, I. Xiao, E. Rohren [et al.] // *Cancer.* – 2009. – Vol. 11. – P. 624-630.
46. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? / S.G. Little, T.W. Rice, B. Bybel [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 31. – P. 791-796.
47. Is there a role for FDG-PET in radiotherapy planning in esophageal carcinoma / O. Vrieze, K. Haustermans, W. De Wever [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2004. – Vol. 73. – P. 269-275.
48. Kostakoglu L. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of head and neck and of the esophagus / L. Kostakoglu, S. J. Goldsmith // *J. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 45. – P. 56-68.
49. Lymph node staging in esophageal adenocarcinoma with PET-CT based on a visual analysis and based on metabolic parameters / J. B. Roedl, M. A. Blake, N. S. Holalkere [et al.] // *Abdom. Imaging.* – 2009. – Vol. 34. – P. 610-617.
50. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction / K. Ott, W. A. Weber, F. Lordick [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4692-4698.
51. Multimodal treatment for lymph node recurrence of esophageal carcinoma after curative resection / T. Nakamura, M. Ota, K. Narumiya [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 2451-2457.
52. Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma / Y. Kumagai, T. Kawano, Y. Nakajima [et al.] // *Surg. Today.* – 2001. – Vol. 31. – P. 872-876.
53. Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer / S. Nagasawa, M. Onda, K. Sasajima [et al.] // *Dis. Esophagus.* – 2000. – Vol. 13. – P. 226-230.
54. Munden R.F. Esophageal cancer: the role of integrated CT-PET in initial staging and response assessment after preoperative therapy / R. F. Munden, H. A. Macapinlac, J. J. Erasmus // *J. Thorac. Imaging.* – 2006. – Vol. 21. – P. 137-145.
55. Neoadjuvant therapy of squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography / B. L. Brucher, W. Weber, M. Bauer [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233. – P. 300-309.
56. Oesophageal cancer / A. Pennathur, M. K. Gibson, B. A. Jobe [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 400-412.
57. Pattern of recurrence following complete resection of esophageal carcinoma and factors predictive of recurrent disease / C. Mariette, J. M. Balon, G. Picssen [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1616-1623.
58. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: The MUNICON phase II trial / F. Lordick, K. Ott, B. J. Krause [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 797-805.
59. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer / P. Flamen, E. Van Cutsem, A. Lerut [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 361-368.
60. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging / O. Kabori, Y. Kirihara, N. Kosaka [et al.] // *Cancer.* – 1999. – Vol. 86. – P. 1638-1648.
61. Predictive value of initial PET-SUV_{max} in patients with locally advanced esophageal and gas-

- troesophageal junction – adenocarcinoma / N. P. Rizk, L. Tand, P. S. Adusumilli [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 875-879.
62. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of esophagogastric junction by metabolic imaging / W. A. Weber, K. Ott, K. Becker [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 3058-3065.
63. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer / P. van Hagen, M. C. Hulshof, J. J. van Lanschot [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 2074-2084.
64. Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT / J.F. Botet, C.J. Lighdole, H.G. Zauber [et al.] // *Radiology.* – 1991. – Vol. 181. – P. 419-425.
65. Pre-operative staging of gastroesophageal cancers with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography / H. Abdel-Nabi, M.B. Spaulding, R.J. Doerr [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1996, suppl. – P. 135P.
66. Recurrence after esophagectomy for adenocarcinoma: defining optimal follow-up intervals and testing / E. Abate, S. R. Demeester, J. Zehetner [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 210. – P. 428-435.
67. Rustgi A. K. Esophageal carcinoma / A. K. Rustgi, H. B. El-Serag // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 2499-2509.
68. Salvage concurrent radio-chemotherapy for postoperative local recurrence of squamous-cell esophageal cancer / J. Zhang, F. Peng, N. Li [et al.] // *Radiat. Oncol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 93-99.
69. Salvage lymphadenectomy versus salvage radiotherapy/chemoradiotherapy for recurrence in cervical lymph node after curative resection of esophageal squamous cell carcinoma / X. Ma, K. Zhao, W. Guo [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22. – P. 624-629.
70. SEER Cancer Statistic Review, 1975–2002, National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002.
71. Smyth E.C. Role of (¹⁸F) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in upper gastrointestinal malignancies / E. C. Smyth, M. A. Shah // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 5059-5074.
72. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review / S. R. Puli, J. B. Reddy, M. L. Bechtold [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1479-1499.
73. Surgical therapy and chemoradiotherapy for postoperative recurrent esophageal cancer / K. Kubota, J. Kuroda, M. Yoshida [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2013. – Vol. 60. – P. 1961-1965.
74. Survival after recurrent esophageal carcinoma has not improved over the past 18 years / R. L. Blom, S. M. Lagarde, K. van Oudenaarde [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 2693-2698.
75. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy of chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis / V. Gebski, B. Burmeister, B. M. Smithers [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 226-234.
76. Synchronous primary neoplasms detected on ¹⁸F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer / H. L. van Westreenen, M. Westerterp, P. L. Jager [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1321-1325.
77. Systematic review of the staging performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer / H. L. van Westreenen, M. Westerterp, P. M. Bossuyt [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 3805-3812.
78. Tan T. H. Role of pre-therapeutic ¹⁸F-FDG PET/CT in guiding the treatment strategy and predicting prognosis in patients with esophageal carcinoma / T. H. Tan, Ch. Y. Boey, B. N. Lee // *Asia Oceania J. Nucl. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 4, N 2. – P. 59-65.
79. The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer / R. Bar-Shalom, L. Guralnik, M. Tsalik [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2005. – Vol. 32. – P. 918-924.
80. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma / H. Kato, T. Miyazaki, M. Nakajima [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 148-156.
81. The integration of ¹⁸F-deoxyglucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma / A. Konski, M. Doss, B. Milestone [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61. – P. 1123-1128.
82. The new era of staging as a key for an appropriate treatment for esophageal cancer / A. Tangoku, Y. Yamamoto, Y. Furukita [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 18. – P. 190-199.
83. The role of positron emission tomography in esophageal cancer / G. Y. Yang, T. D. Wagner, B. A. Jobe [et al.] // *Gastrointest. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 2. – P. 3-9.
84. The role of the CT in the management of carcinoma of the oesophagus and cardia / J. P. Duig-

nan, G. P. McEntee, D. J. O'Connell // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1987. – Vol. 69. – P. 286-288.

85. The utility of FDG-PET in the preoperative staging of esophageal cancer / S. Gananadha, E. J. Hazebroek, S. Leibman [et al.] // Dis. Esophagus. – 2008. – Vol. 21. – P. 389-394.

86. The value of ^{18}F -FDG PET/CT in assessment of metabolic response in esophageal cancer for prediction of histopathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy / M. Myslivecek, C. Neoral, R. Vrba [et al.] // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Rep. – 2012. – Vol. 156. – P. 171-179.

87. Use of positron emission tomography in surgery follow-up of esophageal cancer / P. Teyton, J. P. Metdes, A. Atmani [et al.] // J. Gastrointestinal. Surg. – 2009. – Vol. 13. – P. 451-458.

88. Utility of positron emission tomography for the staging of the patients with potentially operable esophageal carcinoma / P. Flamen, A. Lerut, E. van Cutsem [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3202-3210.

89. Value of baseline positron emission tomography for predicting overall survival in patients with nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction carcinoma / D. Hong, S. Lunagomez, E. E. Kim [et al.] // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – P. 1620-1626.

90. Weber W.A. Imaging of esophageal and gastric cancer / W. A. Weber, K. Ott // Semin. Oncol. – 2004. – Vol. 31. – P. 530-531.

91. Wei Y.-Ch. Additional value of ^{18}F -alfatide PET/CT over ^{18}F -FDG PET/CT in assessment of locoregional lymph nodes in thoracic esophageal squamous cell cancer / Y.-Ch. Wei, S. Yuan // J. Nucl. Med. – 2018. – Vol. 59, suppl. 1. – P. 155.

92. Wren S. M. Positron emission tomography in the initial staging of esophageal cancer / S. M. Wren, P. Stijns, S. Srinivas // Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 1001-1006.

ПОЗИТРОННАЯ ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПИЩЕВОДА

Д.А. Джужа, С.Д. Мясоєдов

В обзоре рассмотрены вопросы эффективности применения позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в стадировании и рестадировании рака пищевода, оценке эффективности лечения, прогнозировании. При

начальном стадировании метод показан у больных с локально распространенной операбельной опухолью, способствуя более точному отбору пациентов для хирургического лечения. Исследование обладает высокой точностью в ранней диагностике рецидивов после радикального лечения. Одно из главных направлений применения ПЭТ – мониторинг раннего ответа на неоадьювантную терапию.

Ключевые слова: рак пищевода, позитронная эмиссионная томография, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.

ПОЗИТРОННА ЕМІСІЙНА ТОМОГРАФІЯ В ДІАГНОСТИЦІ РАКУ СТРАВОХОДУ

Д.О. Джужа, С.Д. Мясоєдов

В огляді розглянуто питання ефективності застосування позитронної емісійної томографії з ^{18}F -фтордезоксиглюкозою в стадіюванні та рестадіюванні раку стравоходу, оцінці результатів лікування, прогнозуванні. При первинному стадіюванні ПЕТ показана у хворих з локально поширеною операбельною опухлиною, що сприяє більш точному відбору пацієнтів для хірургічного лікування. Дослідження має високу точність у ранній діагностиці рецидивів після радикального лікування. Одно з головних напрямків застосування ПЭТ – моніторинг ранньої відповіді на неоадьювантну терапію.

Ключові слова: рак стравоходу, позитронна емісійна томографія, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE ESOPHAGEAL CANCER DIAGNOSTICS

D.A. Dzhuzha, S.D. Myasoyedov

The efficacy of using of the positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in a staging, assessment of treatment, and monitoring of the esophageal cancer was reviewed. In initial staging PET is recommended in patients with locally advanced tumors for more precise selection for surgical treatment. The method has high precision in early diagnostics of relapses after radical treatment. One of the main directions of PET using is the monitoring of early response to a neoadjuvant therapy.

Key words: esophageal cancer, positron emission tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

18F-ПЕТ/КТ в моніторингу терапевтичної пухлинної відповіді при застосуванні імунотерапії

П.О. Король^{1,2}, М.М. Ткаченко¹
О.В. Щербіна¹

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця¹, м. Київ
Київська міська клінічна лікарня
№ 122, м. Київ
Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика³, м. Київ

Імунологічні контрольні точки та інгібітори

Поряд із застосуванням хірургічної, променевої, хіміотерапії та молекулярно цілеспрямованої терапії набуває актуальності імунотерапія, як важливий прогрес у лікуванні раку. Імунотерапія радикально відрізняється від терапевтичних заходів, що направлені на реактивацію імунної системи з метою розпізнавання та лікування злоякісних клітин [33]. Ця стратегія ґрунтується на доказах того, що розвиток раку забезпечується шляхом регуляції та експлуатації ізольованих фізіологічних шляхів [42].

В онкологічній практиці широко вивчаються шляхи використання імуномодуючих моноклональних антитіл, які безпосередньо посилюють функцію компонентів протипухлинної імунної відповіді – Т-клітин, або блоку імунологічних контрольних точок, які інакше обмежують ефективний протипухлинний імунітет. Основним імунотерапевтичним підходом, що застосовується у клінічній практиці, є блокування імунних контрольних точок. Загалом, два найбільш ефективних сектори імунотерапії, що виділені окремо або в комбінації, спрямовані на цитотоксичний зв'язаний з асоційованим Т-лімфоцитом протеїн 4 (CTLA-4) або програмувальний клітинний білок 1 (PD1) або PD1/програмувальний білок ліганду 1 (PD1 / PD-L1), що є регенеративними регуляторами Т-клітинного імунітету. CTLA-4 нашаровується на поверхню регуляторних Т-клітин і взаємодіє з рецепторами В7, що виявлені на клітинах, які представляють антиген, та призводить до зниження регуляції будь-якої додаткової активації Т-клітин та розширення імунної відповіді [31]. Тому CTLA-4 індукується в Т-клітині під час початкової реакції з антигеном та регулює амплітуду ранніх стадій активації Т-клітин [35].

PD1 – добре вивчена імунна контрольна молекула, яка є трансмембранним глікопротеїном, ін-

дукованим на різних імунних клітинах [5]. PD-L1 і PD-L2, ліганди для PD1 мають чіткі закономірності відображення і можуть бути індуковані або конститутивно представлені на масиві клітин, в тому числі і пухлинних. PD-L1 виражений на лейкоцитах, негематопоетичних клітинах, його можна індукувати на паренхіматозних клітинах за допомогою запальних цитокінів (IFN- γ) або пухлиногенних сигнальних шляхів. У звичайних налаштуваннях PD-L1 індукується на низьких рівнях. Однак багато видів злоякісних пухлин показують підвищений рівень експресії молекули. PD-L2 в першу чергу відображується на дендритних клітинах і моноцитах, але може бути індукований в широкому спектрі інших імунних та неімунних клітин, залежно від місцевого мікросередовища. При залученні одного з його лігандів, PD1 інгібує кінази, які беруть участь у активації Т-клітин. Оскільки зв'язування PD1/PD-L1 інгібує позитивну сигналізацію, опосередковану рецепторами Т, основна роль шляху PD1 – відсутність в початковій клітині Т-активації, а скоріше, регулювання цитотоксичних реакцій у тканинах ефекторними Т-клітинами, що визначають присутність антигену у периферичних тканинах [35]. PD1 має вищу зв'язувальну спорідненість до PD-L2, ніж для PD-L1, і ця різниця може бути відповідальною за диференціальні внески цих лігандів, що спрямовані на імунні реакції [6]. Ця біологічна дисрегуляція експресії CTLA-4 та PD1/PD-L1 відіграє ключову роль у відсутності імунітету пухлини і стає підставою для застосування ефективних терапевтичних заходів. Блокада CTLA-4 дозволяє активізувати і розповсюджувати більше клонів Т-клітин і зменшувати Тreg-опосередковану імуносупресію. PD1/PD-L1 шляхом блокування відновлюють активність протипухлинних Т-клітин.

Показано, що інгібітор CTLA-4 (іпілімумаб) підвищує виживаність у пацієнтів із меланомами.

Інгібітори PD1/PD-L1 (першими перевіреними агентами були пембролизумаб і ніволумаб) підвищують рівень виживання серед пацієнтів з різними типами пухлин, включаючи меланому, пухлини легень, голови і шиї, раку сечового міхура. Як правило, ці препарати вводять внутрішньовенно через кожні 2-3 тижні, і, як доведено, вони зумовлюють тривалу повну терапевтичну відповідь у змінній, але невеликій частці пацієнтів. Хворі з пухлинами або імунними клітинами, що експресують PD-L1, мають значно кращий прогноз після лікування PD1/PD-L1 інгібіторами, хоча PD1-негативні пацієнти також продемонстрували ефективну терапевтичну відповідь. Інші комбіновані стратегії досліджуються разом із проведенням стандартної хіміотерапії та лікування антиангіогенними препаратами. Терапевтичні комбінації також можуть включати інші імунотерапевтичні агенти, такі як інгібітори LAG3 та агоністи OX40. В локальних додаткових налаштуваннях застосовують лікування в комбінації PD1/PD-L1. Показано, що інгібітори PD-L1 є доцільними у пацієнтів з різними типами пухлин. Оскільки випромінювання викликає вивільнення неоантигенів, ефективним є застосування радіонуклідної терапії та імунних інгібіторів [47].

Імунні побічні ефекти

Після реактивації імунної системи імунотерапія призводить до виникнення нових профілів токсичності, викликаних імунними побічними ефектами (іРАЕ). іРАЕ можуть виникати в режимі реального часу та охоплювати багато органів та систем, чим відрізняються від побічних ефектів, що виникають від цитотоксичних препаратів [45]. Існує велика кількість іРАЕ, що уражає ендокринну та шлунково-кишкову систему, викликає виникнення пневмонітів, артритів і міалгій. Схема іРАЕ відрізняється завдяки класу інверторів контрольної точки імунної відповіді і може бути керованою за рахунок різних закономірностей активації імунних клітин, що можуть індукуватись з різними класами імунної терапії [45]. Швидка ідентифікація цих іРАЕ та ініціювання системної імуносупресії, наприклад, з кортикоїдами [23, 25], є прогностично ефективним чинником в контексті ефективності результатів імунотерапії.

Псевдопрогресія і гіперпрогресія

Слід зазначити, що незважаючи на те, що терапевтична відповідь на хіміотерапію зазвичай виникає рано, вона може бути затриманою. Також відповідь може передувати очевидному прогресуванню захворювання, що ретроспективно вважається псевдопрогресією. Ці моделі терапевтичної

відповіді зазвичай були зареєстровані у хворих на меланому, які отримували анти-СЛТА4 агенти, причому приблизно у 15 % пацієнтів спостерігалась псевдопрогресія [20]. Помилкова псевдопрогресія значно рідше реєструвалась у всіх інших типах пухлин (менше 3 %), особливо з використанням анти-PD1/PD-L1 агентів. Хворим, клінічний стан яких не поліпшується і спостерігається прогресування захворювання, слід припинити імунотерапію. Ризик продовження лікування за межі прогресування захворювання полягає в тому, що воно може перешкоджати початку нової терапевтичної лінії, коли прогресія підтверджується через клінічне погіршення. В літературі повідомляється про випадки гіперпрогресії, яке визначається як прискорення кінетики зростання пухлини [21, 22]. Деякі позитивні клінічні проби III фази виявляли гіршу загальну виживаність у пацієнтів, які отримували інгібітори імунної контрольної точки, ніж у контрольних пацієнтів протягом перших кількох місяців, що є підтвердженням явища гіперпрогресії [12, 34]. Ретроспективні дослідження показали, що у значній кількості пацієнтів після проведення імунотерапії збільшувався обсяг пухлини у порівнянні із попереднім лікуванням. Хоча ці дослідження не мали контрольної групи спостереження, вони вказували на те, що імунотерапія може бути шкідливою для деяких хворих на рак [21, 22, 40]. Разом з пошуком надійних біомаркерів гіперпрогресії, важливо пам'ятати про необхідність своєчасного переривання імунотерапії на ранніх етапах лікування у випадках підозри на гіперпрогресію. На рис. 1 та рис. 2 показані випадки гіперпрогресії та псевдопрогресії, що були виявлені за допомогою 18F-фтордизоксиглюкоза позитронно-емісійної томографії (18F-ФДГ-ПЕТ).

Поточні методи оцінки відповіді на КТ (іrRECIST та іRECIST)

Модифікація існуючих термінологічних визначень терапевтичної відповіді на основі морфологічних методів візуалізації із застосуванням критеріїв оцінки відповіді пухлин (RECIST) в значній мірі була зумовлена спостереженням псевдопрогресії в підгрупі пацієнтів, які отримували іпілумаб. Наразі є дві різні модифікації, відомі як іrRECIST і іRECIST [28]. По суті, іRECIST є новою категорією непідтвердженої прогресії, яка має бути прогресуючою для подальшої успішної сцинтиграфічної верифікації. Процедура оцінки терапевтичної відповіді може включати в себе ідентифікацію нових ушкоджень, які необхідно класифікувати без застосування принципів RECIST, але які не входять до

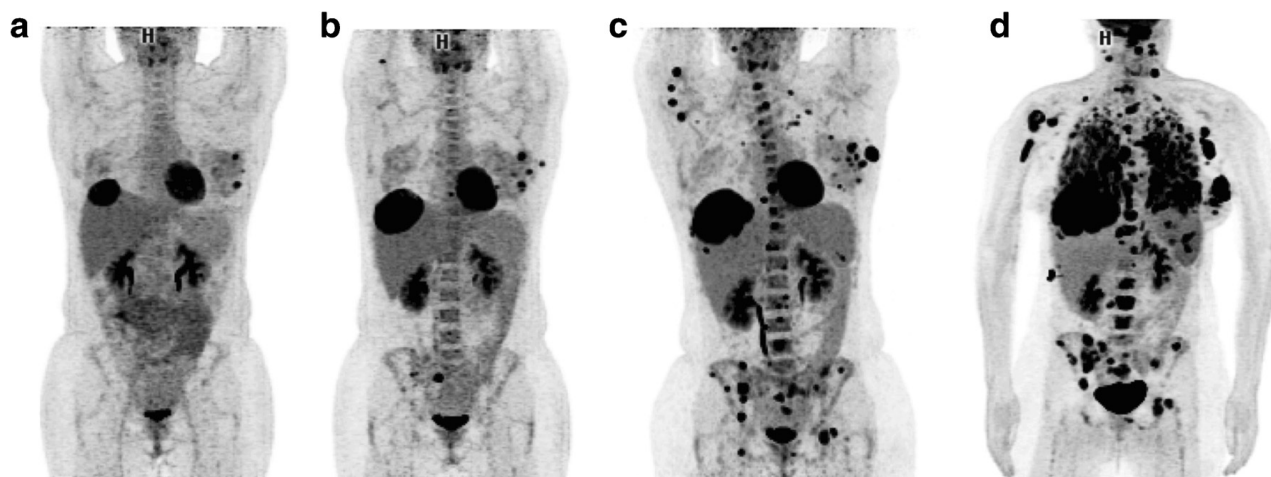


Рис.1. ^{18}F -ФДГ-ПЕТ у пацієнта на меланому, що лікувався Ніволумабом з метастазами в молочну залозу та печінку. метастази, які лікувалися ниволумабом; а) Базове сканування. б) Раннє сканування після двох циклів Ніволумабу візуалізує прогресування пухлинного процесу в молочній залозі і печінці, а також виявлення метастазів в кістках. в) Сканування після шести циклів Ніволумабу підтверджує висновки про прогресування патологічного процесу. д) Гіперпрогресія під час імунотерапії.

переліку таргетних уражень, верифікованих під час базової оцінки. Згідно даного критерію, у випадках, якщо пацієнт є клінічно стабільним, імунотерапію слід продовжувати.

Еволюція метаболічного та комбінованого критеріїв імунотерапевтичної відповіді

Перші ПЕТ-критерії метаболічної відповіді при імунотерапії солідних пухлин було запропоновано Європейською організацією з досліджен-

ня та лікування раку (EORTC) в 1999 році [30]. Виходячи з цих критеріїв, повною метаболічною відповіддю (ПМВ) є стан при якому вогнище пухлинного ураження не візуалізуються на тлі сусідньої фонові активності [1, 2]. Прогресивне метаболічне ураження (ПМУ) визначається за умов коли величина максимального стандартизованого накопичення ($\text{VCH}_{\text{макс}}$) збільшується більш ніж на 25 % ($\text{VCH}_{\text{макс}} \geq 25\%$) від початково-

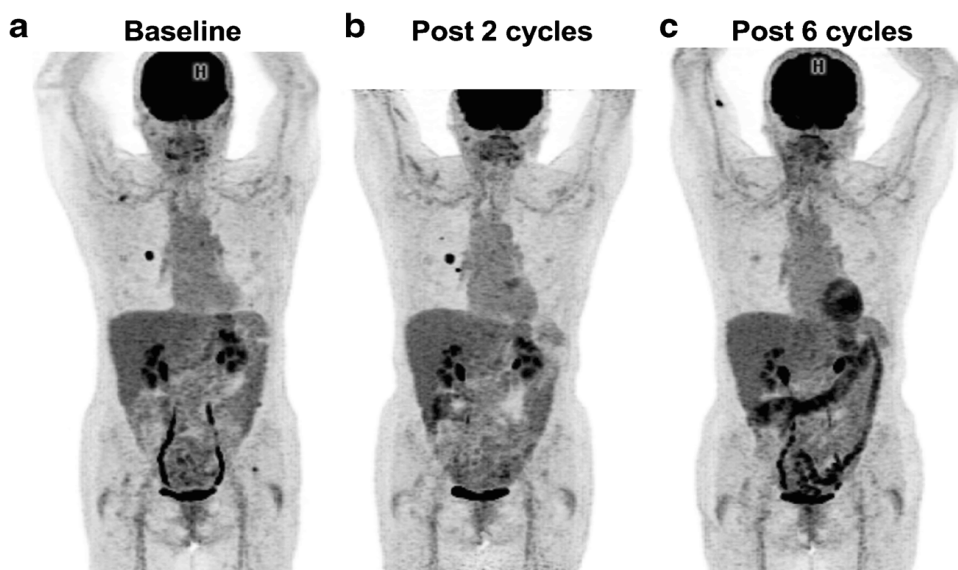


Рис. 2. ^{18}F -ФДГ-ПЕТ у пацієнта із меланомою, що лікувався Ніволумабом з метастазами у легені. а) Базові сканування. б) Раннє сканування після двох циклів Ніволумабу візуалізує два нових вогнища гіперфіксації РФП у легенях. в) Сканування після шести циклів Ніволумабу показує повну метаболічну реакцію. Прогресію, що спостерігалась після двох циклів Ніволумабу, визначено як псевдопрогресію.

го значення або при виявленні нових метастатичних вогнищ ураження. Критерії EORTC не вказують на кількість пошкоджень, що підлягають вимірюванню, або мінімальні параметри VCH_{\max} пухлинного вогнища, а, скоріше, відносяться до фонові активності для визначення ПМВ. Часткова метаболічна відповідь (ЧМВ) визначається як зменшення VCH_{\max} нижче 25 % після одного або кількох циклів хіміотерапії. Стабільне метаболічне ураження вважається терапевтичною відповіддю, яку не можна класифікувати в жодній із інших категорій. Критерії EORTC були першими, які застосовувались як для оцінки визначення терапевтичної відповіді солідних пухлин, так і для імунотерапевтичної відповіді [38].

У 2009 році, через 10 років після введення перших критеріїв терапевтичної відповіді за допомогою ПЕТ-візуалізації, було запропоновано критерії відповіді ПЕТ для солідних пухлин (PERCIST) [17]. Вони досить схожі на критерії EORTC, а отже, і параметри оцінки терапевтичної відповіді за даними PERCIST виявились подібними з параметрами, що було визначено за допомогою критеріїв EORTC. Основними нововведеннями PERCIST стало застосування VCH , що розраховано по м'язовій масі тіла ($VCH(m)$), для оцінки та ідентифікації $VCH(m)$ мінімальної пухлини. За допомогою даних критеріїв вперше було запроваджено концепцію піку $VCH(m)$ у зоні найвищого поглинання РФП в пухлині, яка може вимірюватись в сферичній ділянці діаметром 1,2 см (1 см³ обсягу) [17].

Групою авторів в метааналізі було детально проаналізовано застосування PERCIST критеріїв при імунотерапевтичній відповіді [32]. У спробі знайти ідеальну відповідність між морфологічними та метаболічними реакціями інші науковці [37] оцінювали різні параметри (наприклад, RECIST 1.1, irRC, PERCIST та EORTC) у невеликій когорті з 20 пацієнтів із розвиненою меланомою, що отримували Іпілілумаб (n = 17) або Ніволумаб (n = 3). Цей дисбаланс у застосуванні агентів тривалої терапії певним чином обмежує глікологічність цих критеріїв, оскільки автори виявили псевдопрогресію, що була визначена при застосуванні Іпілілумабу або анти-PD1/PD-L1 агентів. Когорту було проспективно досліджено через 18-21 днів та 4 місяці після початку лікування з метою визначення найкращої комбінації для оцінки імунотерапевтичної відповіді. Поєднання морфологічних та метаболічних критеріїв призвело до оптимізації показників діагностичної інформативності, а саме, точності – 95%, чутли-

вості – 100 %, специфічності – 93 % [37]. Один з найцікавіших аспектів цього дослідження полягав у впровадженні показника клінічної користі (КК) для визначення імунотерапевтичної відповіді. Зокрема ця класифікація застосовувалась до пацієнтів з повною відповіддю (ПВ) або частковою відповіддю (ЧВ), відповідно до морфологічних критеріїв, а також для всіх пацієнтів із стабілізацією захворювання (СЗ) із зниженням $VCH(m)$ більше ніж на 15,5% [3, 43].

PERCIST (критерії імунотерапевтичної відповіді за допомогою ПЕТ-оцінки) класифікують релевантність абсолютної кількості нових уражень за допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ-візуалізації та його прогностичну роль у моніторинзі метаболічних змін, що відбуваються після призначення курсу терапії Іпілілумабом. Зокрема, автори розподілили пацієнтів відповідно до КК від лікування (ПВ/ЧВ та СЗ) або відсутності КК від лікування, тобто прогресування хвороби: візуалізація чотирьох або більше нових вогнищ ураження розміром менше ніж 1 см в функціональному діаметрі; визначення трьох або більше нових осередків ураження розміром більше ніж 1 см у функціональному діаметрі; дві нові ділянки ураження розміром більше ніж 1,5 см у функціональному діаметрі.

У всіх випадках за функціональний діаметр приймався діаметр ураження, що вимірювався в сантиметрах на основі оцінки ПЕТ/КТ візуалізації. У когорті з 20 пацієнтів із розвиненою меланомою, які отримували Іпілілумаб або Ніволумаб [37] та мали терапевтичну відповідь, цей критерій оцінювався за допомогою ПЕТ/КТ-візуалізації на ранньому (21-18 днів) та пізньому (4 місяці) етапах після початку терапії. Ранню оцінку проводили за критеріями PERCIST та EORTC. За результатами аналізу виявлено показники субоптимальної точності – 70 % і 65 %, відповідно на ранньому та пізньому етапах.

Застосування 18F-ФДГ- ПЕТ для оцінки терапевтичної відповіді на імунотерапію.

З огляду на основний вплив, який має імунотерапія при лікуванні метастатичної меланоми, науковцями було зроблено перший звіт стосовно оцінки метаболічних реакцій після двох циклів Іпілілумабу у 22 пацієнтів з меланомою [38]. У цьому метааналізі було використано критерії EORTC для оцінки терапевтичної відповіді та показано, що за допомогою ранньої ПЕТ-візуалізації (після двох циклів імунотерапії) отримано пізню імунотерапевтичну відповідь у пацієнтів з ПМВ та ПМУ. Автори спо-

стерігали появу нових осередків уражень, що умовно визначали як прогресування захворювання. Згодом іншою групою дослідників [39] виявлено роль залишкової метаболічної активності за допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ у пацієнтів з метастатичною меланомою, що мала тривалу реакцію на імунотерапію анти-PD1-агентами (наприклад, Пембролізумабом і Ніволумабом) (рис. 3). Для оцінки імунотерапевтичної відповіді за допомогою ПЕТ-візуалізації, визначення критеріїв метаболізму не застосовувалось, а було використано візуальну оцінку та якісний аналіз даних шляхом порівняння тканинних фонових параметрів. У цілому, було проаналізовано 27 пацієнтів, з яких у 15 (56 %) хворих діагностовано позитивний результат при застосуванні 18F-ФДГ-ПЕТ візуалізації. В той же час, за даними біопсії, меланому було верифіковано у восьми пацієнтів (62 %). У 12 хворих при застосуванні 18F-ФДГ-ПЕТ спостерігався негативний результат, у 6 – залишкові явища за даними КТ, у 5 пацієнтів було припинено лікування, але жоден з цих пацієнтів не мав рецидиву протягом 6-10 місяців спостереження. Таким чином, у 43 % пацієнтів із залишковими явищами, визначеними за допомогою КТ-критеріїв (ЧВ або С3), спостерігали негативні результати 18F-ФДГ-ПЕТ візуалізації.

Іноді, метаболічно активні ураження у пацієнтів з показником КК при імунотерапії в дов-

гостроковій перспективі можуть мати позитивні результати при 18F-ФДГ-ПЕТ, які можна вважати наслідком імунної клітинної інфільтрації. В більш пізніх дослідженнях, в тому числі у 20 пацієнтів із розвинутою меланомою, які отримували Іпілімуаб, або Ніволумаб [37], було проаналізовано імунотерапевтичну відповідь на ранньому (через 21-18 днів) та пізньому (4 місяці) етапі після початку лікування. Різні морфологічні (RECIST, irRC) та метаболічні критерії (PERCIST та EORTC) було прямо порівняно з метою визначення найкращої комбінації для оцінки реакції на імунотерапію інгібіторами контрольних точок. Ще одне недавнє перспективне дослідження проведено 41 пацієнтам з метастатичною меланомою, що лікувалися Іпілімуабом [3], шляхом 18F-ФДГ-ПЕТ аналізу одразу після закінчення терапії та через 3 місяці після прийому препарату.

Розрахункові показники VCH_{\max} та $VCH_{\text{середн}}$ протягом курсу імунотерапії не корелювали з клінічною відповіддю (t-тест, $p = 0,06$ і $0,05$, відповідно), тоді як кількість нових ушкоджень дозволило визначити прогресування пухлинного процесу, покращення ідентифікації пацієнтів та результатів аналізу КК (тест Вілкоксона, $p < 0,0001$). Більше того, було визначено оптимальні відрізки точок від загальної кількості нових уражень на основі їх функціонального діаметру (вимірюваного діаметра на спланованих зобра-

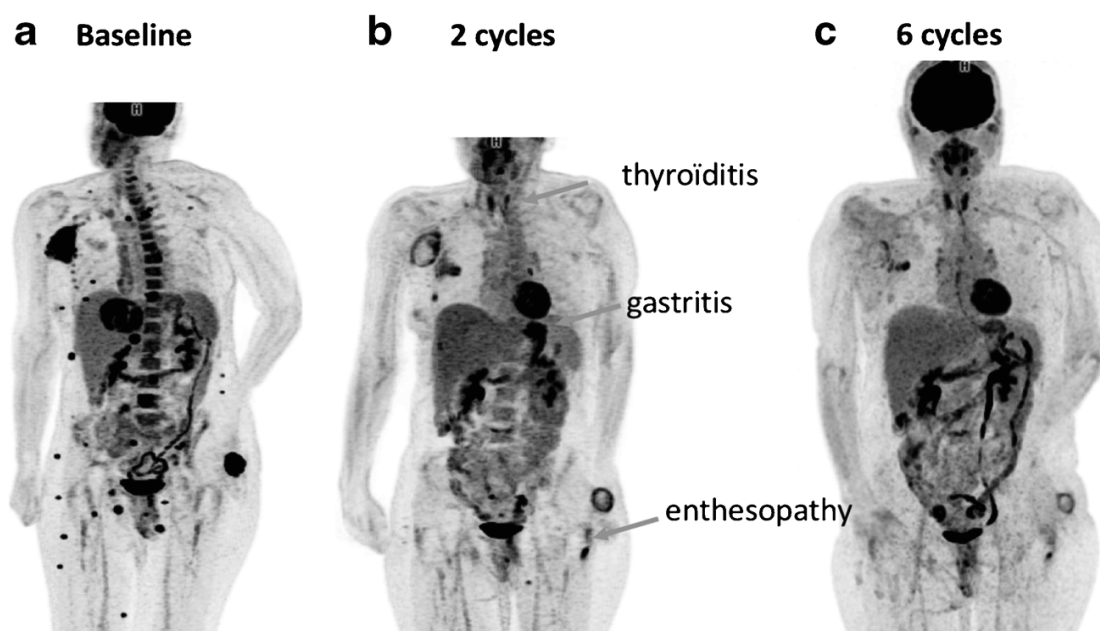


Рис. 3. 18F-ФДГ-ПЕТ пацієнта на меланому з множинними метастазами (в лімфатичні вузли, кістки скелету, м'які тканини, печінку) при базовому скануванні (а), після двох (б) та шести циклів (с) лікування Ніволумабом.

женнях ПЕТ/КТ). Об'єднавши всі доступні дані, авторами було запропоновано PERCIMT критерії. Група вчених з Гейдельберга в тій же когорті хворих досліджувала застосовність PERCIMT при проміжній оцінці після двох циклів імунотерапії та порівнювала результати з тими, що отримано за допомогою критеріїв EORTC [43]. PERCIMT показав значно вищі показники чутливості, ніж критерії EORTC у прогнозуванні КК (93,6 % проти 64,5 %, відповідно; $p = 0,004$), але при аналізі результатів не спостерігалось покращення показників специфічності (70,0 % проти 90,0 %, $p = 0,5$). Перевага нових запропонованих критеріїв терапевтичної відповіді, таким чином, є сумнівною через обмежену кількість пацієнтів, за рахунок яких розроблено PERCIMT ($n = 41$). За допомогою критеріїв EORTC краще ідентифікувати пацієнтів, які не реагують на лікування Іпіліумабом, ніж за критеріями PERCIMT, хоча різниця в специфічності не є вірогідною [11, 13, 19, 32].

У нещодавньому дослідженні проаналізовано імунотерапевтичну відповідь у 24 пацієнтів на недрібноклітинний рак легень (НДРЛ) [32], які отримували Ніволумаб. Спостереження здійснювали за допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ візуалізації в базовому режимі та через 1 місяць після початку лікування. Імунотерапевтичну відповідь визначали шляхом застосування морфологічних RECIST критеріїв, а також розрахунку параметру $VCH_{\text{макс}}$, об'єму метаболізму пухлини (ОМП) та загального гліколізу (ЗГ). Значення ПЕТ-візуалізації у прогнозуванні ЧВ та прогресування хвороби було значно вищим, ніж КТ дослідження.

У дослідженні, присвяченому застосуванню Аденозоліумабу анти-PD-L1, при лікуванні НДРЛ було оцінено потенціал 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ для оцінки імунотерапевтичної відповіді. За допомогою 18F-ФДГ-ПЕТ/КТ було проаналізовано 103 пацієнти, одразу після терапії та через 6 тижнів після лікування. Враховуючи критерії EORTC, у пацієнтів було досягнуто більш високу об'єктивну частоту терапевтичної відповіді шляхом КТ дослідження, ніж при метаболічній ПЕТ-візуалізації (17/23, 73,9 % проти 5/80, 6,3 %). Псевдопрогресію було виявлено лише у двох пацієнтів [41].

Ще один важливий аспект, який слід врахувати, особливо під час аналізу результатів, полягає в тому, що 18F-ФДГ-ПЕТ може надавати корисну інформацію щодо тематичного стану мікросередовища пухлини. У пацієнтів з

НДРЛ шляхом застосування ПЕТ виявлено статистично значущий зв'язок між параметрами метаболізму пухлини та експресією PD1/PD-L1, разом із наявністю інфільтративних лімфоцитів CD8 ++ у пухлинних зразках [8, 41].

Наявність імунного інфільтрату є ефективним предиктором реакції на імунотерапію. Ряд наукових досліджень показали, що пацієнти мають значно вищу експресію CD8 + TIL, а також PD1 і PD-L1 клітин перед лікуванням, ніж хворі з прогресуванням пухлинного процесу [27, 36]. Іншими авторами [29] було встановлено, що у пацієнтів з КК та більшою тривалістю безрецидивної виживаності після лікування Ніволумабом, спостерігали експресію комплексу CD8 + лімфоцити з низькою експресією PD1, тоді як співвідношення PD1-CD8 було прогностичним фактором одномірного та багатовимірного аналізу. Показано [19], що у майже всіх пацієнтів, у яких спотережено швидке прогресування захворювання після 8 тижнів імунотерапії шляхом ПЕТ-візуалізації, параметри $VCH_{\text{макс}}$ були нижчими за 17,1, $VCH_{\text{середн.}}$ нижчими за 8,3.

Очевидно, що низька специфічність та, навпаки, висока чутливість цих параметрів пояснюється тим, що реакція на імунотерапію залежить від багатьох чинників. Зображення та метаболічні дані проаналізовано візуально, а також за допомогою певних алгоритмів [15]. Як наслідок, метаболічна характеристика пухлини та її середовища на початковому етапі може бути частиною широкого діапазону прогностичних факторів реакції на імунотерапію [7].

18F-ФДГ-ПЕТ-візуалізація разом з конвексною контрастною КТ повинна здійснюватись перед початком імунотерапії. Метаболічна інформація, отримана в цей час, дозволяє проводити адекватну та належну оцінку ступеня захворюваності на початковому етапі. Сканування слід повторювати при перивному аналізі імунотерапевтичної відповіді, яка при більшості типів раку ініціюється приблизно через 8 або 9 тижнів після початку імунотерапії, тобто після двох-трьох циклів лікування. Наступне проведення 18F-ФДГ-ПЕТ рекомендовано наприкінці здійснення імунотерапії – перед припиненням лікування.

Оцінка імунотерапевтичної відповіді

Оцінка імунотерапевтичної відповіді може бути досить складною, оскільки під час лікування можуть виникати запальні реакції та явища, що пов'язані з високим споживанням глюкози [7]. Це може бути зумовлено псевдопро-

гресією і іАЕ та призводити до неправильного тлумачення зображень 18F-ФДГ-ПЕТ. Однак 18F-ФДГ-ПЕТ-візуалізація може показати динамічну адаптацію імунної відповіді до інгібіторів контрольних точок [26, 48]. Слід зазначити, дослідження у режимі «всього тіла» дозволяє точно локалізувати ірАЕ, що іноді може стати причиною виникнення коліту, пневмоніту, панкреатиту тощо.

Виникнення ірАЕ, а також можливість їх виявлення шляхом ПЕТ-візуалізації, може бути додатковим фактором прогнозування відповіді на імунотерапію, враховуючи докази того, що ірАЕ пов'язані з ефективністю інгібіторів PD1 у пацієнтів з меланомою або НДРЛ [4, 16].

Тим не менш, клініцисти повинні забезпечувати своєчасний клінічний моніторинг, оскільки в окремих випадках може виникати необхідність у медичному втручанні з метою запобігання серйозних ускладнень [2, 44]. Перші негативні ознаки, які можуть виникати при здійсненні імунотерапії та повинні підлягати клінічному моніторингу, це збільшення селезінки та підвищене поглинання РФП в ній, що призводить до інверсії печінково-селезіночного індексу поглинання РФП. Також може спостерігатись затримка РФП в дренажному басейні первинної пухлини. Оскільки кожен орган може бути залученим до імунної інфільтрації, важливо використовувати дані базового сканування не лише для порівняння патологічних змін в контексті поглинання та розподілу РФП, але також для аналізу інтенсивності поглинання РФП, що вважається імунною ознакою деяких процесів, які не діагностуються при базовому дослідженні (наприклад, поглинання в тонкому кишківнику через вживання метформіну тощо).

Залежно від пікових значень параметру VCN критерії відповіді EORTC або PERCIST можна застосовувати для аналізу змін поглинання ФДГ в пухлинних вогнищах. Однак, оскільки моделі реакції на імунотерапію відрізняються від тих, що застосовуються при традиційній хіміотерапії та інших молекулярно-цілеспрямованих методах лікування, першочергову увагу при ПЕТ-моніторингу терапевтичної оцінки слід приділяти пацієнтам, у яких підозрюється прогресування хвороби, особливо протягом перших кількох циклів лікування. Слід звернути увагу на можливість виникнення псевдопрогресії. Пацієнтам з очевидним прогресуванням захворювання слід повідомляти про кількість і локалізацію нових уражень, за винятком пато-

логічних вогнищ, що були викликані імунним інфільтратом. Нещодавнє дослідження показало, що виникнення чотирьох або більше нових ушкоджень розміром меншим ніж 1 см або трьох нових уражень розміром більшим ніж 1 см у функціональному діаметрі, швидше за все, зумовлене прогресуванням пухлинного процесу, а не псевдопрогресією [3].

На додаток до застосування звичайних показників VCN, доречно було б враховувати також показник обсягу метаболічно активної пухлини (ОМАП) до і після лікування, за виключенням поглинання в органах, що уражені імунним інфільтратом. Дійсно, ОМАП можна розглядати як ПЕТ-складову iRECIST, де використовується сума всіх ушкоджень [14]. За нещодавніми даними аналізу параметрів ПЕТ-візуалізації [46] в області канцерології отримано оптимістичні результати щодо прогнозу імунотерапевтичної відповіді на лікування та показники виживаності пацієнтів. На додаток до їхнього потенційного прогностичного значення, параметри неоднорідності 18F-ФДГ-ПЕТ можуть бути ефективно застосовані в диференціальній діагностиці псевдопрогресії та реальної прогресії на тій підставі, що псевдопрогресивні ураження, що зумовлені імунним інфільтратом можуть мати різні схеми неоднорідності [14]. Згідно ініціативам в медичній онкологічній спільноті, для отримання ретроспективних даних з метою вивчення нових концепцій, таких як гіперпрогресія [21, 22, 40], об'єднання даних з різних медичних центрів дозволить зробити значний крок вперед в контексті ідентифікації псевдопрогресії шляхом використання всього спектру кількісних параметрів ПЕТ-візуалізації [10, 18, 24, 44].

Література

1. Король П.А. Роль остеосцинтиграфии в дифференциальной диагностике воспалительных процессов коленных суставов / П.А. Король, М.Н. Ткаченко // *Фундаментальные и прикладные науки сегодня*. – 2014. – Т. 1. – С. 53-55.
2. Ткаченко М.М. Основные остеосцинтиграфические параметры операбельности при эндопротезировании тазобедренных суставов / М.М. Ткаченко, П. О. Король // *Травма*. – 2015. – Т. 16, вип. 3. – С. 53-55.
3. Absolute number of new lesions on (18) F-FDG PET/CT is more predictive of clinical

response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab / H. Anwar, C. Sachpekidis, J. Winkler [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 376-83.

4. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer / K. Haratani, H. Hayashi, Y. Chiba [et al.] // *JAMA Oncol*. – 2018. – Vol. 4. – P. 374-378.

5. Bardhan K. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation / K. Bardhan, T. Anagnostou, V. A. Boussiotis // *Front Immunol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 550.

6. Buchbinder E.I. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition / E. I. Buchbinder, A. Desai // *Am J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 39. – P. 98-106.

7. Clinical characteristics of patient selection and imaging predictors of outcome in solid tumors treated with checkpoint-inhibitors / S. Rossi, L. Toschi, A. Castello [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 2310-2325.

8. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery / E. Lopci, L. Toschi, F. Grizzi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 1954-1956.

9. Cousin S. Molecular pathways: immune checkpoint antibodies and their toxicities / S. Cousin, A. Italiano // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22. – P. 4550-4555.

10. EANM/EARL harmonization strategies in PET quantification: from daily practice to multicentre oncological studies / N. Aide, C. Lasnon, P. Veit-Haibach [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 7-31.

11. Eshghi N. Dynamic adaptation of tumor immune response with nivolumab demonstrated by 18F-FDG PET/CT / N. Eshghi, T. F. Lundeen, P. H. Kuo // *Clin Nucl Med*. – 2018. – Vol. 43. – P. 114-116.

12. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab / F. S. Hodi, W. J. Hwu, R. J. Kefford [et al.] // *Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 1510-1517.

13. FDG-PET in the evaluation of response to nivolumab in recurrent non-small-cell lung cancer / M. Higuchi, Y. Owada, T. Inoue [et al.] // *World J Surg Oncol*. – 2016. – Vol. 14. – P. 238.

14. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy / N. Aide1, R. J. Hicks, C. Le

Tourneau, S. Lheureux [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2019. – Vol. 46. – P. 238-250.

15. Fractal and multifractal analysis of PET/CT images of metastatic melanoma before and after treatment with ipilimumab / C. M. Breki, A. Dimitrakopoulou-Strauss, J. Hassel [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2016. – Vol. 6. – P. 61.

16. Friedman C.F. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review / C. F. Friedman, T. A. Proverbs-Singh, M. A. Postow // *JAMA Oncol*. – 2016. – Vol. 2. – P. 1346-1353.

17. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors / R. L. Wahl, H. Jacene, Y. Kasamon [et al.] // *J Nucl Med*. – 2009. – Vol. 50(Suppl 1). – P. 122-150.

18. (18)F-FDG PET/CT heterogeneity quantification through textural features in the era of harmonisation programs: a focus on lung cancer / C. Lasnon, M. Majdoub, B. Lavigne [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43. – P. 2324-2335.

19. Grizzi F. Is it time to change our vision of tumor metabolism prior to immunotherapy? / F. Grizzi, A. Castello, E. Lopci // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 1072-1075.

20. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria / J. D. Wolchok, A. Hoos, S. O'Day [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2009. – Vol. 15. – P. 7412-7420.

21. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma / E. Saada-Bouزيد, C. Defaucheux, A. Karabajakian [et al.] // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28. – P. 1605-1611.

22. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1 / S. Champiat, L. Dercle, S. Ammari [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1920-1928.

23. Immune checkpoint inhibition-related colitis: symptoms, endoscopic features, histology and response to management / M. H. Geukes Foppen, E. A. Rozeman, S. van Wilpe [et al.] // *ESMO Open*. – 2018. – Vol. 3. – P. 278.

24. Impact of the EARL harmonization program on automatic delineation of metabolic active tumour volumes (MATVs) / C. Lasnon, B. Enilorac, H. Popotte [et al.] // *EJNMMI Res*. – 2017. – Vol. 7. – P. 30.

25. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience / T. Fujii, R. R.

- Colen, M. A. Bilen [et al.] // *Invest New Drugs*. – 2018. – Vol. 36. – P. 638-646.
26. Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade / K. K. Tsai, M. H. Pampaloni, C. Hope [et al.] // *J Immunother Cancer*. – 2016. – Vol. 4. – P. 58.
27. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer / Z. D. Horne, R. Jack, Z. T. Gray [et al.] // *J Surg Res*. – 2011. – Vol. 171. – P. 1-5.
28. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics / L. Seymour, J. Bogaerts, A. Perrone [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18. – P. 143-152.
29. Low PD-1 expression in cytotoxic CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes confers an immune-privileged tissue microenvironment in NSCLC with a prognostic and predictive value / G. Mazzaschi, D. Madeddu, A. Falco [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2018. – Vol. 24. – P. 407-419.
30. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group // H. Young, R. Baum, U. Cremerius [et al.] // *Eur J Cancer*. – 1999. – Vol. 35. – P. 1773-1782.
31. Mellman I. Cancer immunotherapy comes of age / I. Mellman, G. Coukos, G. Dranoff // *Nature*. – 2011. – Vol. 480. – P. 480-489.
32. Metabolic activity by (18)F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC / K. Kaira, T. Higuchi, I. Naruse [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2018. – Vol. 45. – P. 56-66.
33. Molecularly targeted therapies in cancer: a guide for the nuclear medicine physician / S. Lheureux, C. Denoyelle, P. S. Ohashi [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2017. – Vol. 44. – P. 41-54.
34. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck / R. L. Ferris, G. Jr. Blumenschein, J. Fayette [et al.] // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375. – P. 1856-1867.
35. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy / D. M. Pardoll // *Nat Rev Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 252-264.
36. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance / P. C. Tumeh, C. L. Harview, J. H. Yearley [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 515. – P. 568-571.
37. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma / S. Y. Cho, E. J. Lipson, H. J. Im [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 1421-1428.
38. Predictive value of early 18F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study / C. Sachpekidis, L. Larribere, L. Pan [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 386-96.
39. Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy / B. Y. Kong, A. M. Menzies, C. A. Saunders [et al.] // *Pigment Cell Melanoma Res*. – 2016. – Vol. 29. – P. 572-577.
40. Sharon E. Can an immune checkpoint inhibitor (sometimes) make things worse? / E. Sharon // *Clin Cancer Res*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1879-1881.
41. Takada K. Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography / K. Takada, G. Toyokawa, T. Okamoto // *Cancer Med*. – 2017. – Vol. 6. – P. 2552-2561.
42. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: biological rationale, clinical challenges and opportunities / B. Merelli, D. Massi, L. Cattaneo [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2014. – Vol. 89. – P. 140-165.
43. The role of interim (18)F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma / C. Sachpekidis, H. Anwar, J. Winkler [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2015. – Vol. 42. – P. 386-396.
44. Tkachenko M. The role of three/phase bone scintigraphy in arthroplasty of hip and knee joints of clean/up workers of Chernobyl accident / M. Tkachenko, P. Korol // *Problems of radiation medicine and radiobiology*. – 2017. – Vol. 22. – P. 476-483.
45. Tumour and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review / L. Khoja, D. Day, T. Wei-Wu Chen [et al.] // *Ann Oncol*. – 2017. – Vol. 28. – P. 2377-385.
46. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis / S. Chicklore, V. Goh, M. Siddique [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2013. – Vol. 40. – P. 133-40.

47. Vanpouille-Box C. Toward precision radiotherapy for use with immune checkpoint blockers / C. Vanpouille-Box, S. C. Formenti, S. Demaria // Clin Cancer Res. – 2018. – Vol. 24. – P. 259-65.

48. Wachsmann J.W. Immune-mediated disease in ipilimumab immunotherapy of melanoma with FDG PET-CT / J. W. Wachsmann, R. Ganti, F. Peng // Acad Radiol. – 2017. – Vol. 24. – P. 111-115.

18F-ПЕТ/КТ В МОНИТОРИНГУ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ПУХЛИННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОТЕРАПІЇ

*П.О. Король, М.М. Ткаченко,
О.В. Щербіна*

В огляді розглянуто питання сучасних напрямків застосування 18F-ПЕТ/КТ візуалізації в моніторингу терапевтичної пухлинної відповіді при застосуванні імунотерапії. Показано, що завдяки застосуванню кількісних параметрів ПЕТ-візуалізації, в області онкології отримано оптимістичні результати щодо прогнозу імунотерапевтичної відповіді на лікування та показники виживання пацієнтів. Параметри неоднорідності 18F-ФДГ-ПЕТ можуть бути ефективно застосовані в диференціальній діагностиці псевдопрогресії та реальної прогресії на тій підставі, що псевдопрогресивні ураження, які зумовлені імунним інфільтратом можуть мати різні схеми неоднорідності. З метою вивчення нових концепцій, таких як гіперпрогресія, об'єднання даних з різних медичних центрів дозволить зробити значний крок вперед в контексті ідентифікації псевдопрогресії, шляхом використання всього спектру кількісних параметрів ПЕТ-візуалізації.

Ключові слова: позитронно-емісійна томографія, імунотерапія, терапевтична пухлинна відповідь.

18F-PET/CT IN MONITORING THERAPEUTIC TUMOR RESPONSE AT IMMUNOTHERAPY

P.A. Korol, M.N. Tkachenko, O.V. Shcherbina

В обзоре рассмотрены вопросы современных направлений применения 18F-ПЭТ / КТ визуализации в мониторинге терапевтического опу-

холевого ответа при применении иммунотерапии. Показано, что благодаря применению количественных параметров ПЭТ-визуализации, в области онкологии получены оптимистичные результаты по прогнозу иммунотерапевтического ответа на лечение и показатели выживаемости пациентов. Параметры неоднородности 18F-ФДГ-ПЭТ могут быть эффективно применены в дифференциальной диагностике псевдопрогрессии и реальной прогрессии на том основании, что псевдопрогрессивные поражения, обусловленные иммунным инфильтратом могут иметь различные схемы неоднородности. С целью изучения новых концепций, таких как гиперпрогрессия, объединение данных из различных медицинских центров позволит сделать значительный шаг вперед в контексте идентификации псевдопрогрессии, путем использования всего спектра количественных параметров ПЭТ-визуализации.

Ключевые слова: позитронно-эмиссионная томография, иммунотерапия, терапевтический опухолевый ответ.

18F-PET/CT IN MONITORING THE THERAPEUTIC TUMOR RESPONSE AT IMMUNOTHERAPY

*P.A. Korol, M.N. Tkachenko,
O.V. Shcherbina*

The review addresses the current trends in the use of 18F-PET / CT imaging in monitoring a therapeutic tumor response when using immunotherapy. It has been shown that, thanks to the use of quantitative parameters of PET imaging, in the field of cancer medicine, optimistic results have been obtained on the prediction of the immunotherapeutic response to treatment and patient survival rates. The 18F-FDG-PET heterogeneity parameters can be effectively applied in the differential diagnosis of pseudoprogression and real progression on the basis that pseudoprogresive lesions caused by immune infiltration can have different heterogeneity patterns. In order to study new concepts, such as hyperprogression, combining data from various medical centers will make a significant step forward in the context of identifying pseudoprogression by using the entire spectrum of PET imaging quantitative parameters.

Key words: positron emission tomography, immunotherapy, therapeutic tumor response.

Diagnosis and treatment of Baker's cyst (literature review and portfolio)

A.I. Mukhomor

Clinical hospital "Feofaniya", Kyiv

The term «Baker's cyst» (BC) is the historically stated definition of abdominal synovial formation in the typical anatomical location (Fig. 1).

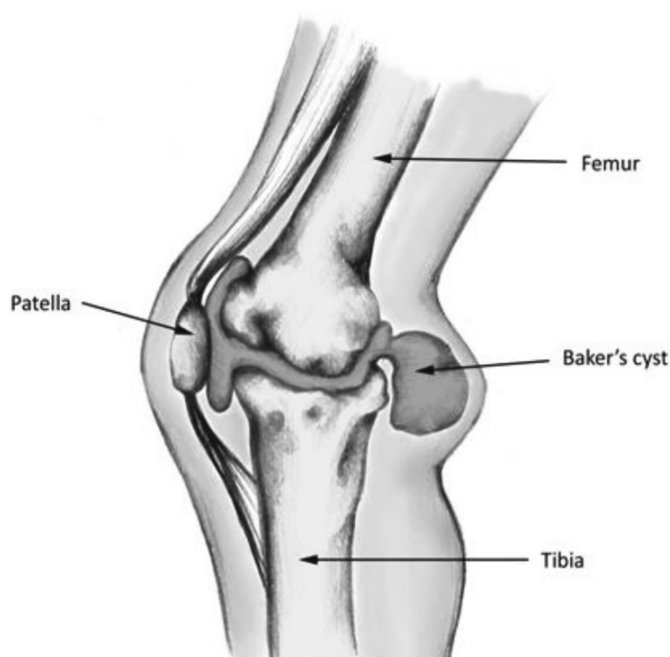


Fig. 1. Schematic BC image [10].

In 1877, English physician and surgeon **William Marrant Baker (1839–1896)** [14] described 8 patients with a cyst in the popliteal fossa and suggested that this cyst is a reservoir for synovial fluid produced in the knee joint (KJ) (Baker discovered and combining cysts with other diseases of the joints.). BC in different populations suffer from 3,4 to 38,0 % of people [2, 4, 18, 23], from 3.4 to 20.8 %. The morbidity increases with age and becomes maximum after 50 years [15]. BC was found at autopsies of elderly patients in 30-37 % of cases [25].

Baker discovered the combining of cysts with other diseases of the joints as well. The combination of BC with inflammatory lesions of KJ: rheumatoid arthritis, brucellosis, gout, tuberculosis, nonspecific synoviitis, rheumatic fibro-

myalgia and gonarthrosis were described [3, 4, 6, 7, 19, 24, 25].

Most often BC are found at rheumatic diseases: for example, in patients with rheumatoid arthritis – in 52 % of cases, and in patients with deforming arthrosis of KJ – in 28 % [7]. In the process of instrumental preoperative examination for varicose veins of the lower extremities, the rate of BC detection with duplex vascular scanning was 11.7 % [1].

According to the data [2], BC among the patients with KJ pathologies was diagnosed in 17.4 %, and among the patients with gonarthrosis at different stages of degenerative-dystrophic process development – in 26.2 % of cases [4].

BC is usually detected by surgeon or traumatologist at an outpatient admission in the form of subcutaneous formation of tightly-elastic consistency, located in the posterior-medial area of KJ [1, 3, 11, 19]. Autopsy studies reveal the communication between the *gastrocnemius-semimembranosus* bursa and the joint cavity in more than 50 % of cases [24, 25].

Pathological anatomy and pathogenesis. Bursa *gastrocnemius-semimembranosus* consists of two parts: bursa *gastrocnemius* and bursa *semimembranosus*. These parts can be separated from each other partially or completely by the central septum. Depending on the type of communication and the amount of fluid, one or both parts may increase in size. Bursa *semimembranosus* is the largest of the structures described above and is located closer to the medial tendon of the *gastrocnemius* muscle [6]. Classically popliteal cyst extends in the lower medial direction, occupying intermuscular spaces. Although this is the most common type of cyst appearance, other variants of its direction are possible [6, 22]: intramuscular germination in the *vastus medialis* or *medial gastrocnemius* muscles are extremely rarely observed [20].

The contraction of the quadriceps femoris usually leads to a slight pressure increase within the

articular cavity, but in the presence of arthritis or hearthrosis, this mechanism can lead to high positive intra-articular pressure indicators [25]. The pressure of such magnitude can be a traumatic factor for the articular tissues, and it is also possible that they push the synovial membrane in the weak points of the fibrous cap of the joint, forming BC [15]. The anatomical substrate of BC formation and progression is the presence in the fistula of a “one-way valve” [20] – mechanism forcing the synovial fluid to move only in one direction. This one-way valve (Bunsen-type valve) forms dense fibrinous masses formed at chronic aseptic inflammation that accompanies the formation of BC [23]. Morphological studies of the surgical material show that in all cases the cyst was connected with the KJ cavity due to the oval opening or slit-like defect in the capsule of 0.5 to 1.5 cm in size (“cyst fistula”): absence of cyst communication with joint cavity can be explained by the small diameter of the anastomosis opening or the occlusion of the anastomosis itself by fibrin [23]. In a hydrodynamically closed cyst cavity the fluid undergoes partial resorption leading to its thickening and complicates aspiration from the cyst cavity, and at prolonged flow, synechia, septa, daughter cysts and intracavitary chondral bodies can be formed [25].

The main cause of BC is chronic synoviitis of post-traumatic or inflammatory genesis leading to the appearance of histological features of the wall structure formation [22]: it has connective tissue, often multi-layer capsule, the inner space of which consists of one or several cavities-chambers. Inside the chambers there is a jelly-like content (it can be thick and cloudy, with a yellow tinge), presenting as a thickened synovial fluid. Histologically, the BC can be divided into 2 types – fibrous and areolar. Microscopically, the cyst wall was represented by dense fibrous tissue, on the inner surface of the synovial membrane with chronic inflammation foci – proliferation of synoviocytes and papillary growths [25]. At the same time, infiltration foci with lymphohistiocytic elements are found in the hyperplased areas, which indicates the presence of chronic inflammation [9]. Inflammatory infiltration is found in the inner and outer layers of the cyst. In the external – fibrous – layer of the BC, the foci of heterotopic chondro- and osteogenesis are often detected. The inner membrane of BC is formed by the synovial sheath, therefore it is referred to truly synovial cysts [14]. Their

structure is liquid and rarely – cystic-solid. The investigation of the primary and recurrent cysts' walls and normal synovial membranes found that the inner layer of all formations is a derivative of the normal synovial membrane and is identical in its histological structure [23].

The content of recurrent and primary BC is identical to normal synovial fluid with minor differences (due to different functional loads). Changing in volume (communicating freely with normal synovial formation) and the newly formed CB has the content identical to normal synovial fluid. BC, existing for a long time and not communicating directly with the normal synovial formation, has thicker content and contains more cells [23].

BC clinical identification is based on the presence in patients of swelling in the popliteal area of patients and the following subjective signs: pain, pulling displeased sensations, foreign body sensation in the popliteal fossa, NJ limited function after physical activity, at rest, chilliness in the lower leg and foot, feeling of paresthesia.

The purpose of the article is to present on the background of the classic knowledge of new materials on the visualization and treatment of BC and portfolio.

Radiation diagnostics. Ultrasound examination (US) for the diagnosis of BC and popliteal area formations was applied as early as 1972 [4, 7]. Sonography has become a more favorable and informative replacement for arthrography in cyst imaging. It is reported of more than 90 % of arthrosonography diagnostic efficacy in relation to BC [2, 6, 11, 18]. On the ultrasonogram, BC is defined as a clearly bounded region of un- or hypoechoic structure between gastrocnemius and semi-membranous muscles' tendons of the [2, 6, 7, 9]. The allows allows to estimate the cyst size, its relationship to the adjacent muscles, tendons and vessels and to identify the presence of intracystic free bodies or septation. It is possible to differentiate BC from such formations as the popliteal aneurysms and ganglias of the tibial and peroneal nerves [6,15]. Color Doppler carting (CDC) allows to reveal the absence of active blood flow within the investigated structure, that significantly reduces the risk of vascular or oncological pathology [18]. However, US is insensitive to the detection of intra-articular pathology and intra-articular damage, and therefore additional tomographic examination must be prescribed to

confirm the damage of KJ internal elements [6, 11]. BC according to arthrosonography was significantly more often found in the joints in the presence of US signs of local inflammation than in the joints in their absence (21.4 % and 6.5 %, respectively). The frequency of BC detection with arthrosonography and MRI almost coincides (38 % and 40 %, correlation of methods: $R = 0.96$; $p < 0.02$ by Spearman) [21].

Computed tomography (CT) [6]. Contrast sliced images of connective tissues which form a joint as a single organocomplex provide the opportunity to assess the relationship of pathological changes without overlapping details [3]. It is possible to assess the condition of the articular cartilage and menisci, to clarify the cyst topography, as well as the possible presence of bone destruction foci [11]. Intracavitary BC contrasting with subsequent CT and three-dimensional image modeling allows to most accurately determine its size, topographic location of the body and fistula, as well as the nature of cyst structure [15, 23].

Magnetic-resonance imaging (MRI) is particularly informative in the diagnostics of KJ soft tissue diseases and injuries [9, 20-23]. KJ is ideally visualized on tomograms in the form of liquid formation in the popliteal region (Fig. 2).

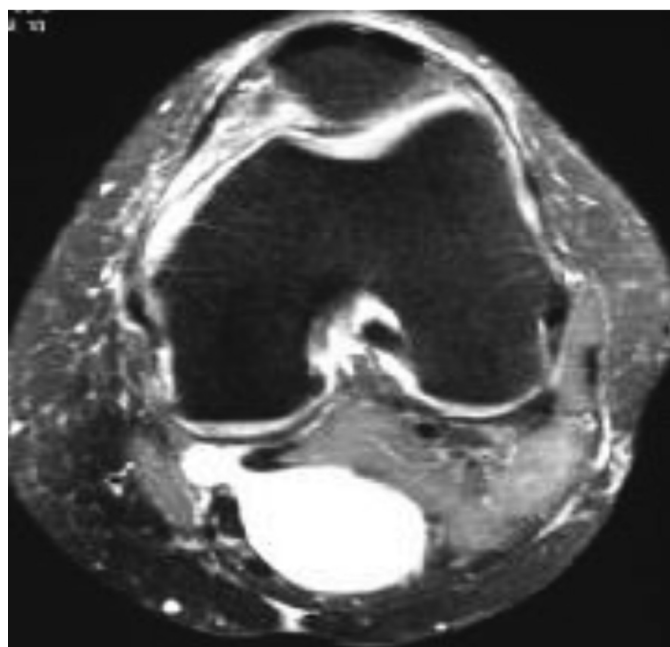


Fig. 2. Baker's cyst. MRI, axial slice, T^2 -weighted image. Signs of arthrosis and synovitis.

With the help of MRI, cartilage erosion is well defined, that assists in visualizing of the associated joint pathologies, such as deforming osteoar-

thritis, meniscus and cruciate ligaments damages, as well as for detection of the synovial membrane hypertrophy degree and the presence of effusion in the joint. BC demonstrated statistically significantly association with intra-articular structure injuries (81 %), effusion in the joint cavity (77 %) and degenerative and metabolic joints' diseases (69 %) [21]. Damage of the medial meniscus posterior horn is the most common disorder in frequency – more than 60 % [23].

BC are detected simultaneously with meniscus damage in 38 % of cases, bilateral meniscus damage – in 27 %, and anterior cruciate ligament complete rupture – in 13 % of cases [16]. It is considered that the medial meniscus posterior horn damage significantly weakens the articular capsule and further causes its opening to the bursa [22].

In the framework of BC differential diagnostics, it is necessary to differentiate with deep vein thrombosis, thrombophlebitis, popliteal artery aneurysm.

Methods of radiation diagnostics allows to reliably identify the nature of the associated intra-articular pathological changes in KJ, to conduct the differential diagnostics, to clarify the anatomical structure features and the location of the cyst in the popliteal fossa, as well as the localization of its fistula.

The most complete and reliable information allows to get the combination of ultrasound and MRI methods [10, 16]. Arthrosonography and MRI in the early stages of gonarthrosis are equivalent for the detection of BC. MRI is significantly superior to arthrosonography for the qualitative changes in hyaline cartilage diagnostics. Considering high information content and equivalence of arthrosonography and MRI for the diagnostics of inflammatory changes (synovitis, including subclinical synovitis) and BC, if you suspect these changes, both with available X-ray data in favor of gonarthrosis, and with their absence, arthrosonography is mandatory sufficient.

Portfolio. Sonoelastography (SEG) allows to get an image considering Young's modulus. We present the clinical observation of a patient with a third recurrence of CB (treatment – punctures and aspiration of the content) in the absence of any clinical symptoms (Fig. 3). When performing quantitative SEG, the cyst content density in our study was 167.37 kPa. Aspiration of the content of such density through puncture needle becomes impossible. For comparison, we note

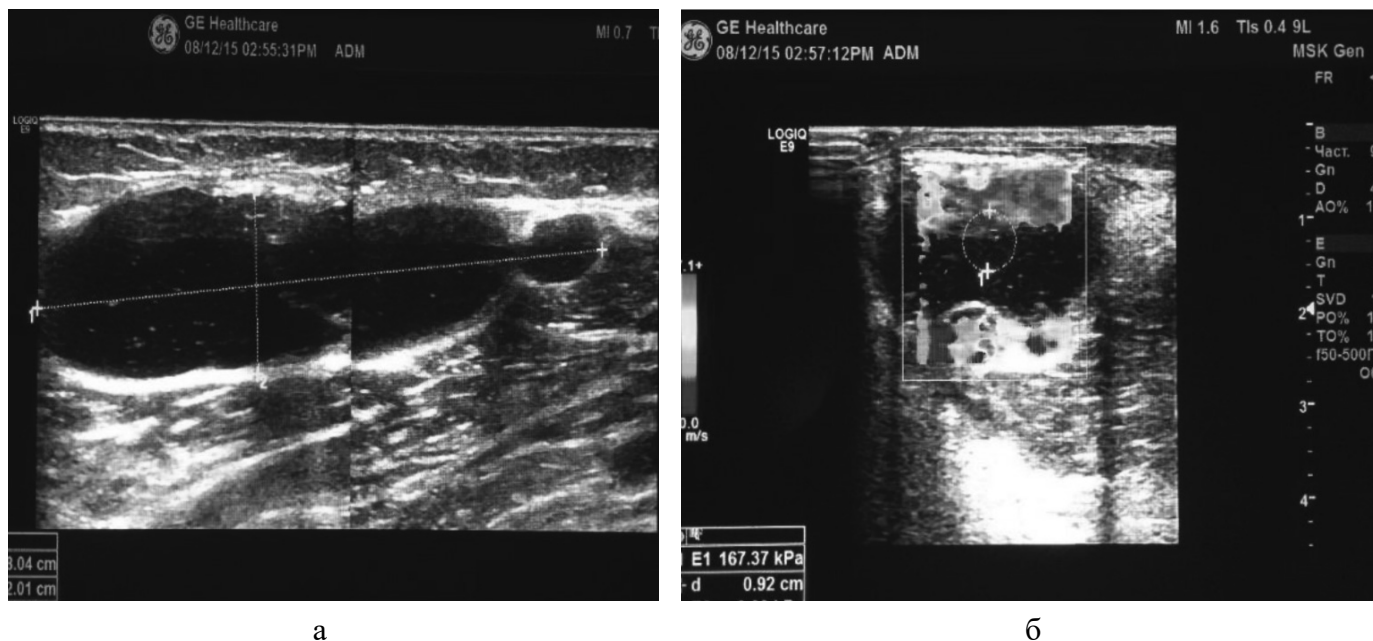


Fig. 3. Female patient J., 45 years old. US. A) B-mode. 3rd BC recurrence (8.04×2.02) cm^2 . B) Quantitative SEG. Young's modulus of synovial content = 167.37 kPa.

that the Young's modulus of smooth muscles is 10-100 kPa.

Classification of BC. Based on the US of patients, 4 types of cyst are described depending on its shape [24]: Type I – semilunar; Type II – “Andrew's Cross”; Type III – crescent cyst; Type IV – “bunch of grapes”.

Classification according to the stage of BC development [4]. The basis is the stages of the formations' structural organization after the data of arthrography, arthronography and the investigation of remote cysts' preparations and their liquid contents: Stage I – the formation of synovial sac hernia; Stage II – bursitis stage: the initial; the final (cyst itself).

Examination results analysis of 87 patients with BC by various methods of radiation diagnostics in accordance with the proposed classification made it possible to reliably determine the localization in the popliteal fossa, as well as the features of BC anatomical structure, including the fistula location [11]: **medial popliteal fossa cyst:** single-cavity single-chamber; single-cavity multichamber; **popliteal fossa lateral cyst;** **popliteal fossa cyst of the other sites:** middle section; upper section; lower section; **cyst with complicated clinical course:** cyst rupture; vessels compression and/or nerves of the popliteal fossa with cyst; **cyst with visualized fistula:** at the level of the joint space; above the joint space.

The classifications presented are phased descriptions of the process based on various radiation investigation methods.

Treatment. Traditionally, BC treatment is conservative and operative. Conservative treatment consists in cyst puncturing, sucking its contents and subsequent injection of hormonal anti-inflammatory drugs (hydrocortisone, kenalog, diprosan) and cytostatics (cyclophosphane) into its cavity [6, 8]. In case of KJ inflammatory diseases, the main disease is treated. A wide range of anti-inflammatory drugs, administered locally and orally, is used. Locally prescribed physiotherapy. The result of conservative therapy is temporary, often recurrences – in 30.0-51.5% of cases. The puncture suction method with the subsequent injection of cyclophosphane is not always effective – recurrence is noted in 7.6 % of cases. Old cysts practically have no response to conservative therapy [6].

BC working classification was proposed [6] with the description of only those anatomical, topographic and sonographic features of the synovial formations that identify indications and contraindications to the laser obliteration method and determine the necessary parameters of laser radiation: **cyst size** – small (less than 1 cm), medium (1-5 cm), large (more than 5 cm); visual anastomosis – clear, doubtful, **cyst wall echogenicity**

– hyperechogenic, hyperechogenic; **presence of inclusions** – there is, there is not; **distance to the neurovascular bundle** – less than 1 cm, more than 1 cm.

Indications for puncture US-controlled BC laser obliteration were: cyst size from 1 to 5 cm; clear visualization of the cyst connection with the BC cavity; the distance from cyst fistula to the neurovascular bundle is more than 1 cm. **Contraindications** to puncture US-controlled BC laser obliteration were: cyst size less than 1 cm and more than 5 cm; lack of visualization of the formation connection with the joint cavity; the distance from cyst fistula to the neurovascular bundle is less than 1 cm; hypoechogenicity of the cyst wall and intracavitary inclusions (chondral bodies, calcinates, etc.).

Alternative treatment. The variant of biological therapy has been described [8]. A 33-year-old patient addressed a doctor on the 17th day after left KJ injury. US conclusion: Baker's cyst (anechogenic formation of horse-shoe shape in the popliteal fossa, with clear even contours, of 30.0x5.2 mm² in dimension, of homogeneous structure, without clear con-

nection with the joint cavity). Treatment: Traumeel C orally, without dilution, 1 ampoule for 5 days; hirudotherapy, locally on the left KJ, 7 leeches, the procedure was repeated in 2-3 days (on the days off from hirudotherapy, Traumeel C ointment was applied locally 1 time per day). Lymphomyozot and Traumeel C were injected intracutaneously and subcutaneously in one syringe (1 ampoule each) in areas of maximal periarticular soreness. Result: 20 days after at MRI investigation of the left KJ, there were no signs of meniscuses rupture, left KJ ligaments, bone traumatic changes and BC.

Portfolio. For 4 years, the authors observe elderly patients with BC no larger than 10 mm (at the time of detection), following the tactics of simultaneous therapy of age-related diseases (application of catholyte [8], angioprotectors, phlebotonics, phleboprotectors, nootropics, systemic enzyme therapy, exercise therapy, healthy lifestyle, reasonable physical loading). In the absence of comorbidity, the application of such tactics allows to stabilize the BC size, to ensure asymptomatic course and to postpone surgical treatment (Fig. 4-7).

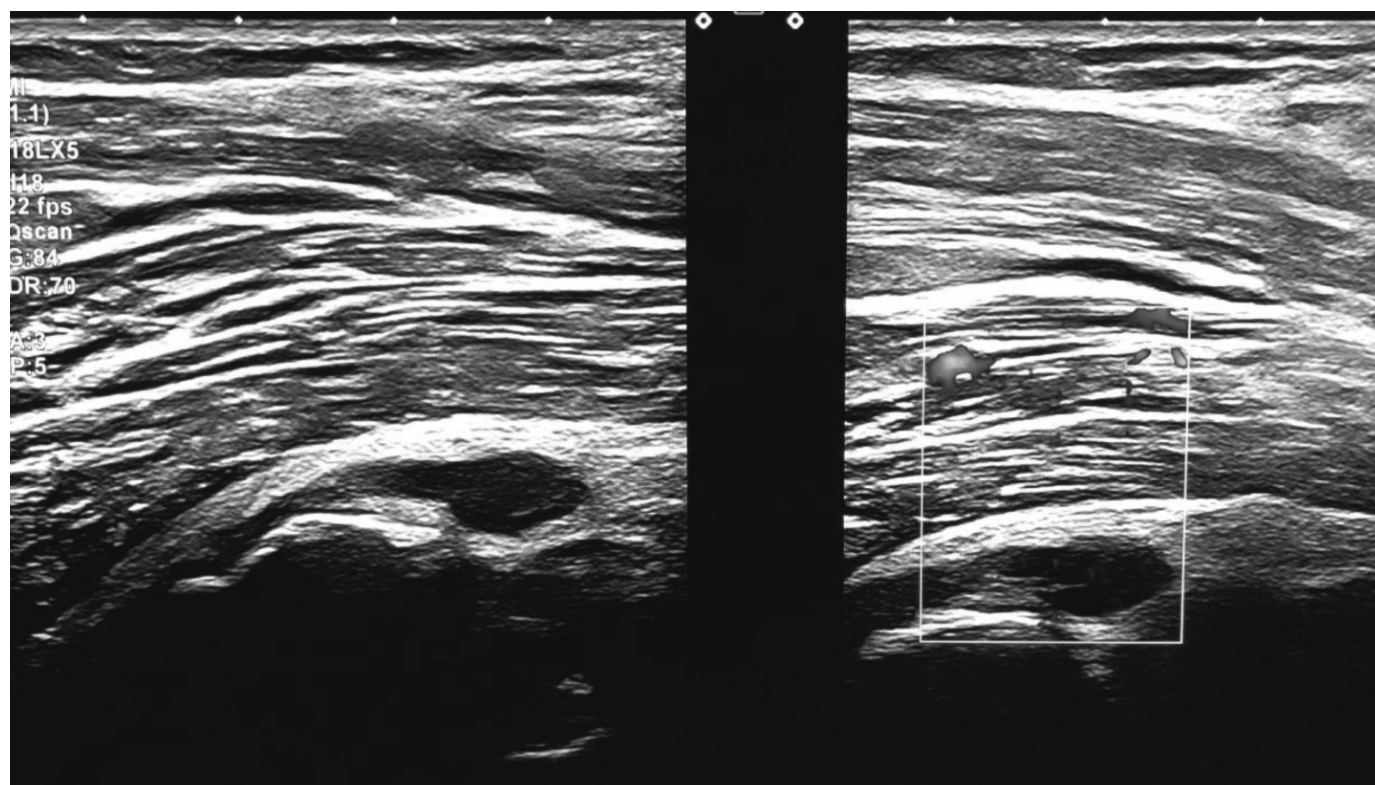


Fig. 4. Male patient H., 70 years old. BC stabilization (with visualized fistula) for 3 years and 6 months (hereinafter). B-mode and Power Doppler mode.

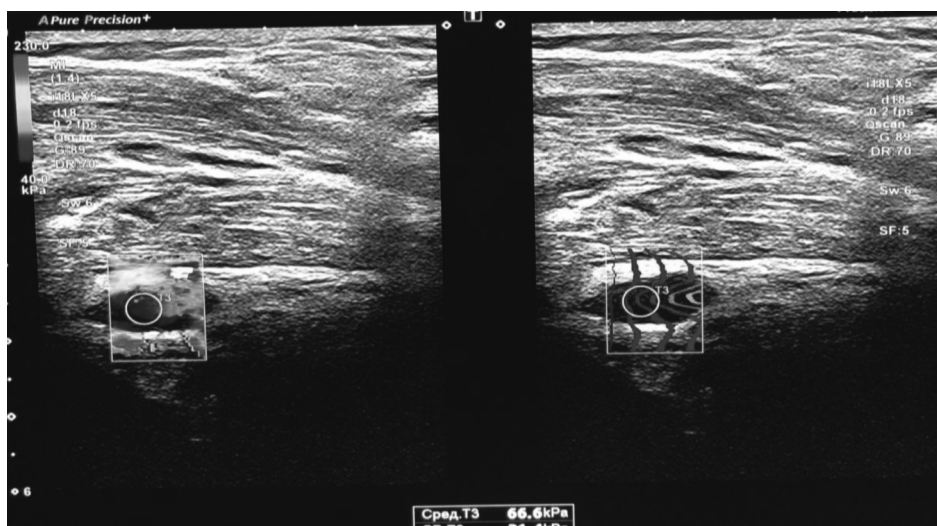


Fig. 5. Baker's cyst. Elastography of the content.

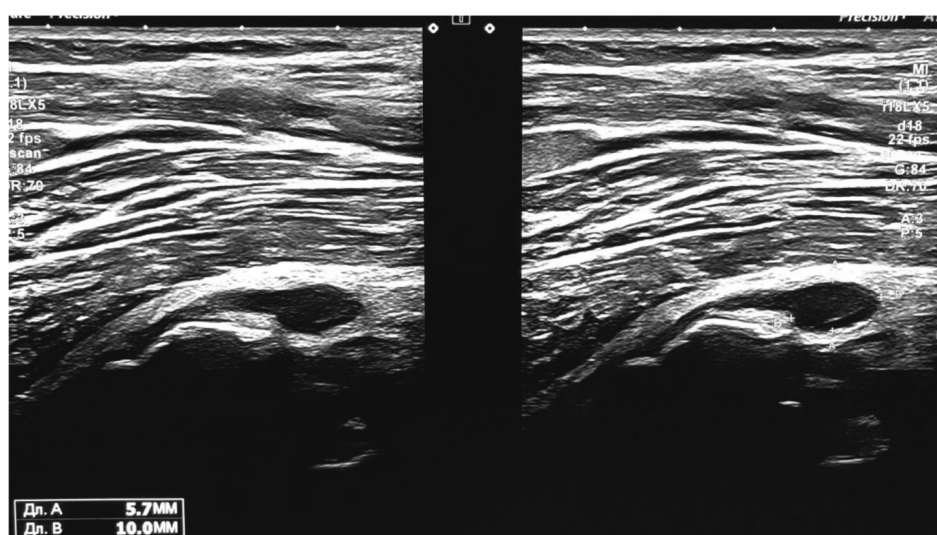


Fig. 6. Baker's cyst. B-mode and CDC mode.

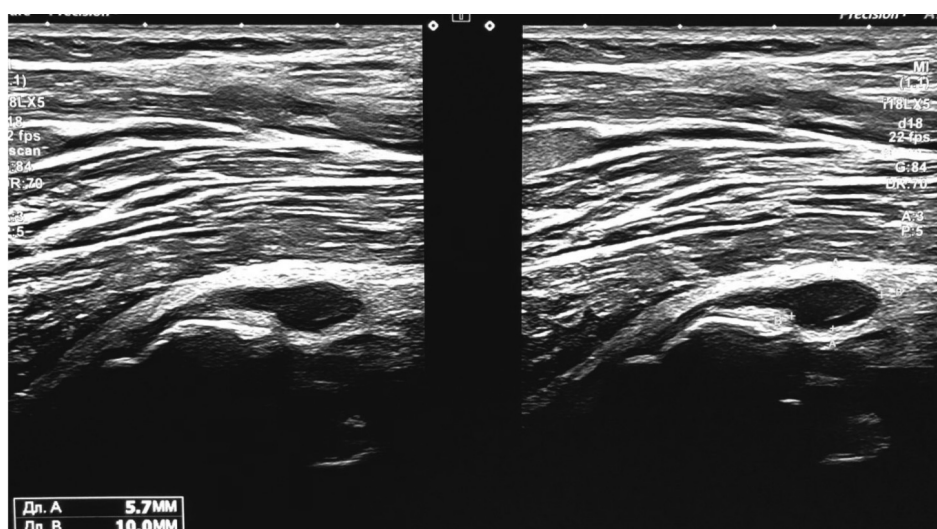


Fig. 7. Baker's cyst. B-mode (visualization of the cyst cavity and the joint cavity connection – anechogenic track on the left).

Conclusion

Ultrasound examination in the framework of B-mode, Doppler, SEG provides the necessary and sufficient information volume in the BC visualization.

Timely BC diagnostics and adequate drug therapy, perhaps, can ensure the elimination of BC or steady stabilization of its size.

Literature

1. Андреева И. В. Киста Бейкера: патогенез, диагностика, лечение / И. В. Андреева, Н. А. Шор // Клінічна хірургія. – 2012. – № 1. – С. 62-63.

2. Бакарджиева А. Н. МРТ и УЗИ-параллели в оценке внутрисуставных структур у больных с закрытыми повреждениями коленного сустава / А. Н. Бакарджиева, К. А. Дьячков // Гений ортопедии. – 2010. – № 2. – С. 96-102.

3. Букина И. Е. Характеристика структур коленного сустава на ранних стадиях гонартроза: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Букина И. Е.; [Государственное учреждение «Институт ревматологии РАМН»]. – М., 2004. – 84 с.

4. Данилова И. М. Ультрасонографическая диагностика кисты Бейкера при гонартрозе: дис. ... канд. мед. наук / Данилова И. М.; Курган, 2000. – 115 с.

5. Камшилов Б. В. Оперативное лечение больных с синовиальной кистой подколенной области: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Камшилов Борис Викторович; [Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»]. – Курган, 2005. – 100 с.

6. Коробова, Н. Ю. Лазерная облитерация кисты Бейкера: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Н. Ю. Коробова; [Урал. гос. мед. ун-т]. – Екатеринбург, 2015. – 26 с.

7. Луговец С. Г. Подколенные кисты при ревматических болезнях: диагностика и частота (по данным артросонографии): дис. ... канд. мед. наук / С. Г. Луговец; М., 1998. – 95 с.

8. Межова Н.В. Киста Бейкера: случай альтернативного лечения/ Н.В. Межова// Биологическая терапия. – 2015. – № 1. – С. 63-64.

9. Морозов С.П. Магнитно-резонансная томография в диагностике повреждений и заболеваний коленного сустава // Кремлевская

медицина. Клинический вестник. – 2014. – № 2. – С. 58-62.

10. Мухомор А. И. Лучевая диагностика кисты Бейкера (обзор литературы и клиническое наблюдение) / А. И. Мухомор, Н. Н. Колотилов, В. Н. Ковальчук, И.И. Бужава, В.Е. Чельшева // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. – 2016. – Т. 4, № 1. – С. 13-18.

11. Николаев К. А. Современные методы диагностики и лечения кист подколенной области: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22, 14.00.19 / Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2005. – 23 с.

12. Токарь В. А. Эффективность действия католита – жидкости с отрицательным окислительно-восстановительным потенциалом на показатели водно-электролитного обмена у пациентов с гонартрозом 3-4 степени при эндопротезировании коленного сустава / В. А. Токарь, В. Г. Самодай, А. В. Токарь // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24906> (дата обращения: 16.03.2019).

13. Чернядьев С. А. Дегенеративные повреждения менисков у бессимптомных пациентов и больных кистой Бейкера: сравнительный анализ / С. А. Чернядьев, А. И. Чернооков, Е. А. Гребенев, А. В. Жилияков, Н. Ю. Коробова, Н. И. Сивкова // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №3. – С. 10–16.

14. Baker W. M. On the formation of synovial cysts in the leg in connection with disease of the knee-joint. 1877 // ClinOrthopRelatRes. – 1994. – Vol. 299. – P. 2-10.

15. Clark G. B. Literature Review: Popliteal (Baker's) Cysts of the Knee // Journal of Prolotherapy. – 2010. – Vol. 2. – P. 396-399.

16. Frush T. J. Baker's Cyst: Diagnostic and Surgical Considerations / T. J. Frush, R. N. Frank // Sports health. – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 359-365.

17. Li T. Y. The Sonographic Spectrum of Baker Cysts / T. Y. Li // Journal of Diagnostic Medical Sonography. – 2018. – 34(1). – P. 38-48.

18. Liao S. T. Pathology associated to the Baker's cysts: a musculoskeletal ultrasound study / S. T. Liao, C. C. Chiou // Clinical rheumatology. – 2010. – Vol. 29, № 9. – P. 1043-1047.

19. Marti-Bonmati L. Longitudinal ultrasound and clinical follow-up of Baker's cysts injection

with steroids in knee osteoarthritis / L. Marti-Bonmati // Clin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 727-731.

20. Miller T. T. MR imaging of Baker cysts: association with internal derangement, effusion and degenerative arthropathy / T. T. Miller // Radiology. – 1996. – Vol. 201. – P. 247-250.

21. Molla E. MR imaging of Baker cysts - prevalence and relation to internal derangement of the knee / E. Molla // MAGMA 2000. – Vol. 10. – P. 205-210.

22. Najek H. C. MR arthrography: Anatomic-pathologic investigation / H. C. Najek, L. L. Baker // Radiol. – 1987. – Vol. 163. – P. 141-147.

23. Odwin H. G. MR Imaging of the Menisci and Cruciate Ligaments: A systematic review / H. G. Odwin // Radiology. – 2003. – № 226. – P. 837-848.

24. Knee joint bursal abnormalities in rheumatoid arthritis / S. P. Pastershank // Journal of the Canadian Association of Radiologists. – 1977. – Vol. 28, № 3. – P. 199-203.

25. Intra-articular pressures and joint mechanics: Should we pay attention to effusion in knee osteoarthritis? / Rutherford D. J. // Medical hypotheses. – 2014. – Vol. 83, № 3. – P. 292-295.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BAKER'S CYST (LITERATURE REVIEW AND PORTFOLIO)

O. Mukhomor

Summary. Baker's cyst (BC) is a historical definition of synovial cavity in a typical anatomical location, first described in 1877. The review presents the elements of statistics the disease, pathological anatomy, pathogenesis, classification BC, beam diagnostics, indications for ultrasound-controlled puncture laser obliteration BC.

Keywords: Baker's cyst, synovitis, rheumatoid arthritis, brucellosis, gout, gonarthrosis, Bursa, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, arthrosonography, sonoelastography.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ КІСТИ БЕЙКЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ПОРТФОЛІО)

О.І. Мухомор

Кіста Бейкера (КБ) є історично сформованим визначенням порожнинного синовіального утворення у типовому анатомічному місті, яке було вперше описано у 1877 р. В огляді представлені елементи статистики захворювання, патологічної анатомії, патогенезу, класифікацій БК, променевої діагностики, показання до пункційної УЗ-контрольованої лазерної облітерації БК.

Ключові слова: кіста Бейкера, синовіт, ревматоїдний артрит, гонартроз, bursa, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, артросонографія, соноеластографія.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КИСТЫ БЕЙКЕРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПОРТФОЛІО)

А.И. Мухомор

Киста Бейкера (БК) является исторически сложившимся определением полостного синовиального образования в типичном анатомическом месте, впервые описанного в 1877 г. Цель статьи – презентация на фоне классических знаний новых материалов по визуализации и лечению КБ и портфолио.

В обзоре представлены элементы статистики заболевания, патологической анатомии, патогенеза, классификаций БК, лучевой диагностики, показания к пункционной УЗ-контролируемой лазерной облитерации БК, альтернативная лекарственная терапия.

Ключевые слова: киста Бейкера, синовит, ревматоидный артрит, гонартроз, bursa, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, артросонография, соноэластография.

Лікування хворих на гонартроз: одновиросткове ендопротезування

**В.М. Ковальчук,
В.Л. Євсеєнко,
І.М. Зазірний**

Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

Остеоартроз великих суглобів – істотна проблема ортопедії, що в чималому ступені обумовлено постійним зростанням кількості хворих. Так, наприклад, згідно з інформацією Центру по контролю і профілактики захворюваності, в цей час в США у 47 мільйонів пацієнтів діагностовано артрози, а прогнозоване збільшення к 2030 р. складе 67 мільйонів чоловік. Повідомляють [14], що приблизно 25 мільйонів чоловік змушені будуть обмежити свою фізичну активність або навіть втратять працездатність через наявність тієї чи іншої патології суглобів. На працездатну частину населення від 45 до 64 років в майбутньому доведеться кожен 3-й випадок остеоартрозу.

Серед хворих старше 45 років остеоартроз колінного суглоба є причиною втрати працездатності в 12,5 % випадків [3]. До цього часу патогенез захворювання залишається не повністю вивченим, що обумовлює відсутність етіотропної консервативної терапії, яка здатна зупинити прогресування дегенеративно-дистрофічного процесу. Ендопротезування колінного суглоба є загальновизнаним методом вибору відновлення його функції і ліквідації больового синдрому у хворих з термінальною стадією остеоартрозу. У наш час набули поширення методики тотального і часткового (одновиросткового) ендопротезування колінного суглоба.

Артропластика колінного суглоба почала розвиватися у ХХ столітті з реалізації ідеї ізольованого заміщення однієї з уражених суглобових поверхонь: у 1940 р. стали використовувати ковпачкові металеві однополюсні ендопротези для заміщення виростків стегна, а у 1950 р. – імплантати для одного з виростків великогомілкової кістки [34]. Результати цих хірургічних втручань були незадовільними через швидкий розвиток асептичного розхитування конструкцій, що супроводжувався больовим синдромом.

Для поліпшення фіксації у 1960 р. конструкцію однополюсного великогомілкової ендопротеза удосконалено Т-образним кілем, що дещо

поліпшило функціональний результат операції, але не дозволило запобігти асептичному розхитуванню в середньостроковій перспективі [35].

Одновиросткове ендопротезування колінного суглоба, при якому одночасно були заміщені обидві поверхні одного з відділів стегново-великогомілкового зчленування, вперше виконав в 1973 р. Leonard Marmor. Це хірургічне втручання повільно поширювалося в клінічній практиці, незважаючи на позитивні ранні результати [38]. Причинами цього стали неточність показань і протипоказань [4], недосконалість дизайну протеза та хірургічної техніки, обумовлені недостатнім розумінням кінематики колінного суглоба [11, 16].

Відродження інтересу до одновиросткового протезування на початку ХХІ століття обумовлено вдосконаленням конструкції протезів, а також поліпшенням хірургічної техніки, зокрема розвитком малоінвазивних технологій імплантації, які дозволяють хворим швидше реабілітуватися, що проявляється поліпшенням функціональних результатів [28, 41]. У низки пацієнтів навіть розвивається феномен «забуте коліно», при якому пацієнт не відчуває ніякої різниці між прооперованим і контралатеральним здоровим суглобом [10]. І якщо в США з 1996 р. по 1997 р. було виконано всього 2500 операцій одновиросткового ендопротезування, то з 2000 р. по 2001 р. було виконано вже 33900 втручань, що склало 1 % і 6 % відповідно по відношенню до всіх ендопротезувань колінних суглобів [38].

Мета-аналіз публікацій, присвячених одновиростковому ендопротезуванню колінного суглоба, вказує, що у наш час ця процедура є в більшості випадків успішною [5]. Причому, віддалені результати цього втручання можна порівняти з наслідками тотальної артропластики не тільки у літніх пацієнтів, а й у хворих середнього віку [9, 11, 18, 43]. За даними [22] при своєчасному і коректному проведенні одновиросткового ендопротезування прогресування дегенеративно-дис-

трофічного процесу в інших відділах колінного суглоба зупиняється.

Відомо, що серед хворих на гонартроз, яким виконується тотальне ендопротезування, у 5-20 % відзначається переважно ураження тільки одного з відділів суглоба, причому частіше медіального [33]. Це суперечить сучасним уявленням про те, що для зниження травматичності ортопедичних операцій заміщатися повинні тільки уражені патологічним процесом структури, а незмінені тканини пацієнта слід зберігати. Дослідники [32] вказують на переваги одновиросткового ендопротезування над тотальним в подібних клінічних ситуаціях: збереження більшого обсягу кісткової тканини, пропріоцептивних рецепторів в хрестоподібних зв'язках і нормальної кінематики колінного суглоба, досягнення більшого обсягу рухів, а також більш швидкому післяопераційному відновленню пацієнта. До потенційних переваг відносять і те, що при невдалому результаті одновиростковий імплантат може бути замінений на стандартний тотальний, в той час як при реендопротезуванні після повної заміни суглоба часто виникає необхідність у використанні спеціальних, більш дорогих імплантатів [27].

Одним з факторів, що сприяють поліпшенню віддалених результатів, стало визначення чітких показань до цих операцій. Спочатку критеріями відбору пацієнтів з патологією колінного суглоба для одновиросткового протезування вважали вік від 65 років і старше, вага менше 80 кг, низький рівень фізичної активності, відсутність болю в спокої, наявність кутової деформації колінного суглоба менше 15° [4, 28]. Однак з появою даних про віддалені випадки, вони зазнали змін, і зараз більшість дослідників однакові в тому, що одновиросткове ендопротезування слід виконувати при деформуєчому остеоартрозі 2-3 ступеня з переважним ураженням лише одного відділу колінного суглоба, і при ізольованому асептичному некрозі виростків стегнової або великогомілкової кістки гомілки [26]. Грунтуючись на аналізі невдалих результатів, був сформульований список специфічних протипоказань до цього втручання, зокрема, нестабільність зв'язкового апарату, наявність помірної і вираженої згинальної і розгинальної контрактури або фіксованої фронтальної деформації, поширення патологічного процесу на сусідні ділянки суглоба, наявність системних захворювань (ревматоїдний артрит, колагенози, подагра та інші). На думку дослідників [25] «ідеальний» кандидат для одновиросткового ендопротезування повинен відповідати таким крите-

ріям: біль локалізується в тому ж відділі суглоба, де виявляються рентгенологічні зміни; остеоартроз з ізольованим ураженням лише одного з відділів колінного суглоба; нормальна амплітуда рухів; інтактний зв'язковий апарат; деформація менш 10°; можливість пасивної корекції фронтальної деформації; вік старше 65 років; індекс маси тіла менше 30; вага менше 80 кг; рухова активність пацієнта не включає біг і стрибки.

Представляють інтерес дослідження, присвячені вивченню виживання ендопротезів і детальному аналізу причин невдач. Зазначимо, що хоча наведені дані варіюють в досить широких межах, більшість дослідників однакові в тому, що вік пацієнта і наявність надмірної ваги схожим чином впливають на результати як одновиросткового, так і тотального ендопротезування. Так, дані шведського і фінського реєстрів ендопротезування свідчать про те, що ризик ревізійних втручань у віці > 65 років в 1,5 рази вище в порівнянні з пацієнтами похилого віку [8, 39]. У той же час повідомляють про досягнення стійкого позитивного ефекту після одновиросткового протезування серед пацієнтів молодших за 60 років, які ведуть активний спосіб життя. Так, наприклад, вважають [41], що вік < 60 років і ожиріння не є протипоказаннями до операції, тому що втручання в групі пацієнтів у віці впливають на виживаність імплантатів при аналізі груп пацієнтів, розділених на момент операції за цими критеріями. Повідомляють, що при контрольному обстеженні пацієнтів через 10 років після одновиросткового протезування результати лікування молодих пацієнтів були не гірше, ніж у літніх, а середній рівень виживання протезів склав 93 %. Так, за даними [40], через 11 років після операції виживаність ендопротезів в групі фізично активних пацієнтів < 60 років склала 93 %.

Виявлено [11], що для пацієнтів < 60 років ризик ревізії вище, як при одноміщелковому, так і при тотальному ендопротезуванні колінного суглоба. Однак з огляду на те, що одновиросткове ендопротезування є менш дорогою і травматичною процедурою з більш низьким ризиком інфекційних ускладнень і коротким періодом реабілітації, його можна вважати методом вибору первинної артропластики колінного суглоба.

На думку дослідників [18] одновиросткове протезування адекватно виконувати пацієнтам і молодшим за 60 років, але виражене ожиріння є протипоказанням через збільшення технічних труднощів і зростання ризику ускладнень, в тому числі раннього асептичного розхитування. Якщо

індекс маси тіла перед операцією перевищує 30, то у 38 % хворих після первинного тотального заміщення колінного суглоба розвивається хоча б одне ускладнення, причому близько 50 % з них можна віднести до категорії важких.

За даними [36], операції одновиросткового ендопротезування характеризуються найменшим сукупним ризиком розвитку, як загальних, так і місцевих ускладнень в порівнянні, як з тоталь-

ним заміщенням суглоба, так і з коригуючими навколосуглобовими остеотоміями.

Вживання одновиросткових ендопротезів у віддаленому періоді порівняно з тотальними імплантатами. Ретроспективний аналіз продемонстрував [19], що 10-річна виживаність коливається від 53 % до 81 %. Для 4 видів ендопротезів результати розподілилися таким чином: «Oxford» (з рухомих поліетиленовим вкладишем) – 81 % (рис. 1, 2),



Рис. 1. Деформуючий артроз колінного суглоба, стан до оперативного втручання.



Рис. 2. Стан після одновиросткового ендопротезування правого колінного суглоба. Модель Oxford III.

«Miller-Gallante II» – 79 %, «Duracon» – 78 % і «РСА» – 53 %. Повідомляють [2], що 10-річна виживаність конструкцій «Miller-Gallante II» складає 94 %, а за даними [29], протягом 5 і 10 років нормально функціонують 94 % і 90 % подібних імплантів відповідно.

Відмінний результат 15-річної виживаності медіального одновиросткового протеза продемонстрований дослідниками [4] для групи з 59 пацієнтів – 95,7 %. За даними [41], при спостереженні за групою з 95 пацієнтів виживаність одновиросткових протезів склала 93,7 % через 5 років, 89,8 % – через 10 років, 85,9 % – через 15 років і 80,2 % – через два десятиліття.

Високим залишається відсоток невдач при використанні безцементної техніки фіксації одновиросткових протезів, який може досягати 39 % за даними [5].

У порівняльному дослідженні виживання протезів після одновиросткового і тотального протезування колінного суглоба виявлено, що п'ятирічне виживання краще у пацієнтів з тотальним протезуванням (100 %) в порівнянні з одновиростковим (88 %) [1]. Обидві групи пацієнтів були схожими за віком, статтю, активністю, індексом маси тіла, амплітудою рухів і оцінкою функції колінного суглоба за шкалою Knee Society Score.D.W. Дослідники [37] при аналізі 10-річної виживаності медіальних одновиросткових протезів з рухомим поліетиленовим вкладишем повідомляють про 97 % виживаність і відсутність невдач, обумовлених зносом поліетилену і асептичним розхитування великогомілкового компонента. Такий результат пояснюють використанням чітких критеріїв відбору пацієнтів і великим досвідом проведення подібних втручань. Слід зазначити, що досвід хірурга є одним з найважливіших факторів, що впливають на тривалість функціонування як тотальних, так і одновиросткових ендопротезів колінного суглоба. Так, за даними шведського і новозеландського реєстрів ендопротезування, найкращі результати відзначаються у ортопедів, що виконують 75 і більше подібних втручань на рік [30, 39]. Дослідники показали важливість відновлення осі кінцівки як прогностичного фактора для виживання протеза при одновиростковому протезуванні [13, 16]. У хворих після одновиросткового ендопротезування медіального відділу суглоба виявили підвищений ризик дегенеративних змін в зовнішньому відділі, якщо була проведена вальгусна гіперкорекція. У той час, як збереження варусної дефор-

мації більше 10° призводило до підвищеного стирання поліетиленового вкладиша і рецидиву деформації кінцівки [13].

Дослідники встановили, що стирання поліетилену зростає зі збільшенням ваги пацієнта, обсягу рухів в суглобі, а також активності хворого [13]. Крім цих факторів зберігається порушення осі кінцівки, так само як і помилки в просторовому розташуванні імплантанта також призводять до швидкого руйнування поліетилену. За даними [16], при досягненні нормальної осі кінцівки чотирирічне виживання одновиросткових ендопротезів становить 91,7 %.

Більшість авторів єдині в думці, що ревізія одновиросткового ендопротеза простіша технічно, ніж тотального. За спостереженнями [38], основною причиною ревізійних втручань після одновиросткового ендопротезування є стирання поліетиленового вкладиша. Кісткові дефекти після видалення одновиросткового ендопротеза відзначені в 77 % спостережень [38]. Дослідники [15, 34] вивчали результати тотального ендопротезування, проведеного після одновиросткового, і прийшли до висновку, що ця операція була менш травматичною, ніж заміна тотального ендопротеза на новий аналогічний, а виживання нового імпланту можна порівняти з результатами первинної артропластики.

Порівняльні дослідження функціональних результатів одновиросткового і тотального ендопротезувань продемонстрували, що обсяг рухів краще у пацієнтів з одновиростковим ендопротезом в середньому 128° [2, 16]. Повідомляють [18], що в середньому обсяг рухів після одновиросткового ендопротезування складає 125° через 5 і 10 років після операції. Дослідники, які вивчали динаміку відновлення хворих після одновиросткового протезування колінного суглоба, виявили тривале поліпшення функції до 2 років після операції, при цьому через 1 рік середній обсяг рухів становить 120° ± 11° [12].

Дослідники [6], аналізуючи ходу пацієнтів після одновиросткового ендопротезування, встановили відсутність болю при ходьбі, а амплітуда рухів коливалася від -3° до 121° градусів. Пацієнти при цьому зберігали здатність виконувати фізичне навантаження середнього ступеня тяжкості. Автори також зазначили, що пацієнти збільшили швидкість руху при ходьбі, а також частоту і довжину кроку на обох нижніх кінцівках

На думку авторів [12], через 1 рік після операції здатність стояти на колінах і спускатися вниз

по сходах у пацієнтів після одновиросткового ендопротезування вище, ніж у хворих після тотального заміщення надколінка.

Відзначається, що близько 85 % пацієнтів до операції з великими труднощами могли стояти на колінах через больові відчуття. В післяопераційному періоді тільки у 23 % пацієнтів ці скарги збереглися, але стояння на колінах у всіх випадках більше не супроводжувалося сильним больовим синдромом. У той же час, 15 % пацієнтів після тотального ендопротезування пред'являли скарги, аналогічні доопераційному. Здатність рухатися сходами була відчутно краще через 1 рік після одновиросткового протезування, 86 % пацієнтів повідомляли, що це не викликає значних труднощів. Після тотального ендопротезування тільки 70 % пацієнтів не стикалися з труднощами при ходьбі по сходах [12]. Дослідники, порівнюючи результати лікування 31 пацієнта після одновиросткового протезування з наслідками 130 тотальних заміщень суглоба, показали, що пацієнти першої групи краще справлялися з ходьбою по сходах і роботою стоячи на колінах [44]. Відомо, що трьохкомпонентне тотальне протезування колінного суглоба суттєво змінює його нормальну кінематику. Дослідники, аналізуючи ходу пацієнтів після операції за допомогою відеофлюороскопії, встановили, що рух в суглобі після тотального протезування значно відрізняються від здорового суглоба з інтактними хрестоподібними зв'язками [7].

Перевагою одновиросткового протезування є збереження пателлофemorального суглоба, передньої і задньої хрестоподібної зв'язок, менисків, суглобового хряща, тому пропріоцепція і кінематика суглоба страждають в меншій мірі [27]. Так, при згинанні гомілки після одновиросткового протезування кінематика колінного суглоба ідентична здоровому, що підтверджується дослідженнями, проведеними на трупному матеріалі [33]. Незважаючи на те, що первинним завданням будь-якого виду ендопротезування колінного суглоба є усунення больового синдрому та поліпшення функції суглоба, не можна забувати і про очікування пацієнтів, які бажають повернутися до звичної фізичної активності. Більшість авторів відзначають, що пацієнтам після ендопротезування вона необхідна, так як це корисно не тільки для опорно-рухового, але і для серцево-судинної системи [9, 20, 28]. Крім цього, вправи підвищують м'язову силу і координацію, зменшують ризик отриман-

ня перипротезного перелому при падінні хворого [12]. За даними [43], після одновиросткового ендопротезування хворі повертаються до передопераційного рівня спортивних і фізичних навантажень достовірно частіше в порівнянні з пацієнтами, що перенесли тотальне заміщення колінного суглоба ($p = 0,0003$). Традиційно після ендопротезування колінного суглоба рекомендується відмовитися від бігу, підняття важких предметів, а також навантажень, пов'язаних з ротацією колінного суглоба, так як це може призвести до раннього зносу компонентів ендопротеза і підвищити ризик ревізії [9]. За даними [23], навантаження на суглоб при занятті подібними видами спорту може перевищувати нормальне в 8-10 разів, наприклад, при бігу 16 км/год навантаження перевищує звичайне в 14 разів. Пікове навантаження при активному занятті спортом доводиться на діапазон від 40 до 60 ° згинання в колінному суглобі, і більшість сучасних тотальних ендопротезів колінного суглоба в цьому діапазоні не мають високої конгруентності [8]. Згідно зі спостереженнями F.D. Naal із співавторами плавання, ходьба, їзда на велосипеді – це загальноприйняті рекомендації для пацієнтів після тотального ендопротезування [28]. Пікове навантаження при їзді на велосипеді доводиться на момент згинання в суглобі на 80°, становить всього 1,2 маси тіла і не створює додатково стресу для імплантанта. При енергійній ходьбі максимальне навантаження припадає на суглоб при вугіллі 20° і в перерахунку на масу тіла становить 4 (навантаження в спокої приймається за 1 масу тіла).

У ретроспективному аналізі дослідники показали, що 65 % пацієнтів після тотального ендопротезування, що займалися спортом до операції, повернулися до регулярних занять спортом в післяопераційному періоді [9]. Однак пацієнти були схильні вибирати вид спорту з низькою фізичною активністю (наприклад, боулінг – 91 % пацієнтів), ніж з високою (наприклад, теніс – 20 %). Після одновиросткового ендопротезування 93 % пацієнтів повернулися до звичної фізичної активності і спорту, причому видами активності були плавання і гольф (35 %), також велосипед, танці, піші прогулянки по пересіченій місцевості, боулінг. Троє пацієнтів навіть продовжили займатися сквошем, бігом підтюпцем і гімнастикою.

Дослідники, вивчаючи результати повернення до фізичної активності пацієнтів після одновиросткового протезування встановили, що біль-

шість (95%) були здатні повернутися до спорту, що виявилось достовірно краще, ніж після тотального ендопротезування [28]. У 90 % пацієнтів фізична активність збереглася на колишньому рівні або покращилася після операції. Чотирма найпопулярнішими видами спорту у пацієнтів, серед яких переважали представники вікової групи старше 66 років, були ходьба, велосипед, плавання, гірські лижі. У більш молодій віковій групі 5 % хворих повернулися до занять тенісом.

Висновки

За час, що минув з впровадження одновиросткового ендопротезування в клінічну практику, ця технологія вдосконалювалася, змінювалася конструкція імплантатів і хірургічна техніка. В наш час одновиросткове ендопротезування є операцією вибору для пацієнтів з ізольованим ураженням лише одного з відділів колінного суглоба, дегенеративно-дістрофічної етіології, дозволяючи зберегти досить високий рівень фізичної активності [42]. Разом з тим, цей вид ендопротезування є менш універсальним, ніж тотальне заміщення колінного суглоба і вимагає як зваженої оцінки потенційних протипоказань, так і ретельної хірургічної техніки імплантації, що є запорукою довготривалої служби штучного суглоба. Після коректно виконаного втручання «виживання» сучасних одновиросткових ендопротезів не поступається тотальним, дозволяючи домогтися більш повноцінного відновлення функції колінного суглоба. При необхідності ревійного втручання в більшості ситуацій можуть бути використані стандартні системи тотальних ендопротезів колінного суглоба з мінімальними технічними складнощами і прогнозованим позитивним результатом.

Література

1. Amin A. K. Unicompartmental or total knee arthroplasty? Results from a matched study / A. K. Amin, J. T. Patton, I. J. Brenkel // *Clin. Orthop.* – 2006. – Vol. 451. – P. 101–106.
2. Argenson J. Modern unicompartmental knee arthroplasty with cement / J. Argenson, Y. Chevrol-Benkedache, J. Aubaniac // *J. Bone Joint Surg.* – 2002. – Vol. 84-A, N 12. – P. 2235–2239.
3. Bedson J. The prevalence and history of knee osteoarthritis in general practice: a case-control study / J. Bedson, K. Jordon, P. Croft // *Fam. Pract.* – 2004. – Vol. 21. – P. 1–6.
4. Berger R. A. The progression of patellofemoral arthrosis after medial unicompartmental replacement. Results at 11 to 15 years. / R. A. Berger, R. M. Meneghini, C. J. Della Valle // *Clin. Orthop.* – 2004. – N 428. – P. 92–99.
5. Bert J. M. Unicompartmental knee replacement / Bert J. M. // *Orthop. Clin. N. Am.* – 2005. – Vol. 36, N 4. – P. 513–522.
6. Borjesson M. Gait and clinical measurements in patients with knee osteoarthritis after surgery: a prospective 5-year follow-up study / M. Borjesson, L. Weidenhielm, E. Olsson // *Knee.* – 2005. – Vol. 12. – P. 121–127.
7. Engh G. A. Is an intact anterior cruciate ligament needed in order to have a well-functioning unicompartmental knee replacement? / G. A. Engh, D. Ammeen // *Clin. Orthop.* – 2004. – N 428. – P. 170–173.
8. Finnish National Arthroplasty Register 2010. Access: <http://www.fimea.fi>.
9. Fisher N. Sporting and physical activity following Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty / N. Fisher, M. Agarwal // *Knee.* – 2006. – Vol. 13, N – P. 296–300.
10. Griffin T. Madderng: unicompartmental knee arthroplasty for unicompartmental osteoarthritis: a systematic review / T. Griffin, N. Rowden, P. Woodruff // *ANZ J. Surg.* – 2007. – Vol. 77. – P. 214–221.
11. Harrysson O. L. Higher cumulative revision rate of knee arthroplasties in younger patients with osteoarthritis / O. L. Harrysson, O. Robertsson, F. Nayfeh // *Clin. Orthop.* – 2008. – Vol. 421. – P. 162–168.
12. Hassaballa M. A. Functional outcomes after different types of knee arthroplasty: kneeling ability versus descending stairs / M. A. Hassaballa, A. J. Porteous // *Med Sci Monit.* – 2007. – Vol. 13, N 2. – P. 77–81.
13. Hernigou P. Alignment influences wear in the knee after medial unicompartmental arthroplasty / P. Hernigou, G. Deschamps // *Clin. Orthop.* – 2004. – Vol. 423. – P. 161–165.
14. Hootman J. M. Projections of US prevalence of arthritis and associated activities limitations / J. M. Hootman, C. G. Helmick // *Arthr. Rheum.* – 2006. – Vol. 54, N 1. – P. 226–229.
15. Johnson S. The survivorship and results of total knee replacements converted from unicompartmental knee replacements / S. Johnson, P. Jones, J. H. Newman // *Knee.* – 2007. – Vol. 14, N 2. – P. 154–157.

16. Kasodekar V. B. Clinical outcome of unicompartmental knee arthroplasty and influence of alignment on prosthesis survival rate / V. B. Kasodekar, S. J. Yeo // *Singapore Med. J.* – 2006. – Vol. 47, N 9. – P. 796-802.
17. Kleijn L. L. A. Functional improvement after unicompartmental knee replacement: a follow-up study with a performance based knee test / L. L. A. Kleijn, W. L. W. van Hemert // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2007. – Vol.15. – P. 1187-1193.
18. Kort N. P. The Oxford phase III unicompartmental knee replacement in patients less than 60 years of age / N. P. Kort, J. J. van Raay // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2007. – Vol. 15, N 4. – P. 356-360.
19. Koskinen E. Unicompartmental knee replacement for primary osteoarthritis. A prospective follow-up study of 1,819 patients from the Finnish Arthroplasty Register / E. Koskinen, P. Paavolainen // *Acta Orthop. Scand.* – 2007. – Vol. 78, N 1. – P. 128-135.
20. Kuster M. S. Exercise recommendations after total joint replacement. A review of the current literature and proposal of scientifically based guidelines / M. S. Kuster // *Sports Med.* – 2002. – Vol. 32, N 7. – P. 433-445.
21. Kuster M. S. Endurance sports after total knee replacement: a biomechanical investigation / M. S. Kuster, E. Spalinger // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 2000. – Vol. 32, N 4. – P. 721-724.
22. Laskin R. S. Unicompartmental knee replacement: some unanswered questions / R. S. Laskin // *Clin Orthop.* – 2001. – Vol. 392. – P. 267-271.
23. Laursen J. O. Treatment of full-thickness cartilage lesions and early OA using large condyle resurfacing prosthesis: UniCAP(®) / J. O. Laursen // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2016. – 24 (05). – P. 1695-1701.
24. Laursen J. O. Lind M Treatment of full-thickness femoral cartilage lesions using condyle resurfacing prosthesis / Laursen J. O. // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2017. – Vol. 25. – P. 746-751. doi: 10.1007/s00167-015-3726-1.
25. Lustig S. The Uni-Knee: Indication and recent techniques / S. Lustig // *EFORT European Instructional Lectures.* – 2011. – Vol. 11. – P. 169-176.
26. Lustig S. Cemented all polyethylene tibial insert unicompartmental knee arthroplasty: a long term follow-up study / S. Lustig, J. L. Paillot // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 95. – P. 12-21.
27. Meek R. M. D. Minimally invasive unicompartmental knee replacement: rationale and correct indications / R. M. D. Meek, B. A. Masri, C. P. Duncan // *Orthop. Clin. N. Am.* – 2004. – Vol. 35. – P. 191-200.
28. Naal F. D. Return to sports and recreational activity after unicompartmental knee arthroplasty / F. D. Naal, M. Fischer, A. Preuss // *Am. J. Sports Med.* – 2007. – Vol. 35, N 10. – P. 1688-1695.
29. Naudie D. Medial unicompartmental knee arthroplasty with the Miller-Galante prosthesis / D. Naudie, J. Guerin // *J. Bone Joint Surg.* – 2004. – Vol.86-A. – P. 1931-1935.
30. New Zealand Joint Register 2010. Access: <http://www.cdhb.govt.nz/NJR/>.
31. O'Donnell T. The Repicci II® unicompartmental knee arthroplasty: 9-year survivorship and function / T. O'Donnell, M. J. Neil // *Clin. Orthop.* – 2010. – Vol. 468. – P. 3094-102.
32. O'Rourke M. R. The John Insall Award: Unicompartmental knee replacement. A minimum twenty one-year follow-up, end-result study / M. R. O'Rourke, J. J. Gardner, J. J. Callaghan // *Clin. Orthop.* – 2005. – Vol. 440. – P. 27-37.
33. Patil S. Can normal knee kinematics be restored with unicompartmental knee replacement? / S. Patil, C. W. Colwell // *J. Bone Joint Surg.* – 2005. – Vol. 87-A. – P. 332-338.
34. Saldanha K. A. N. Revision of Oxford medial unicompartmental knee arthroplasty to total knee arthroplasty – results of a multicentre study / K. A. N. Saldanha, G. W. Keys // *Knee.* – 2007. – Vol. 14. – P. 275-279.
35. Satku K. Unicompartmental knee arthroplasty: is it a step in the right direction? Surgical options for osteoarthritis of the knee / K. Satku // *Singapore Med J.* – 2003. – Vol.44. – P. 554-556.
36. Sikorsky J. M. Relative risk of different operations for medial compartment osteoarthritis of the knee / J. M. Sikorsky, J. A. Sikorska // *Orthopedics.* – 2011. – Vol. 34. – P. 847-854.
37. SooHoo N. F. Costeffectiveness analysis of unicompartmental knee arthroplasty as an alternative to total knee arthroplasty for unicompartmental osteoarthritis / N. F. SooHoo, H. Sharifi // *J. Bone Joint Surg.* – 2006. – Vol. 88-A. – P. 1975-1982.
38. Springer B. D. Conversion of failed unicompartmental knee arthroplasty to TKA / B. D. Springer, R. D. Scott, T. S. Thornhill // *Clin. Orthop.* – 2006. – Vol. 446. – P. 214-220.
39. Swedish Knee Arthroplasty Register 2010. Access: <http://www.knee.nko.se>.

40. Swienckowski J. J. Unicompartmental knee arthroplasty in patients sixty years of age or younger: surgical technique / J. J. Swienckowski, D. W. Pennington // *J. Bone Joint Surg.* – 2004. – Vol. 86-A. – P. 131-142.

41. Tabor O. B. Unicompartmental knee arthroplasty: long term success in middle-age and obese patients / O. B. Tabor, M. Bernard // *J. Surg. Orthop. Adv.* – 2005. – Vol. 14. – P. 59-63.

42. Tria A. J. Jr. Bicompartmental arthroplasty of the knee. Robert Wood Johnson Department of Orthopaedics, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey, USA / A. J. Jr. Tria // *Instr. Course Lect.* – 2010. – Vol. 59. – P. 61-73.

43. Walton N. P. Patient-perceived outcomes and return to sport and work: TKA versus mini-incision unicompartmental knee arthroplasty / N. P. Walton, I. Jahromi, P. L. Lewis // *J. Knee Surg.* – 2006. – Vol. 19. – P. 112-116.

44. Weale A. E. Perceptions of outcomes after unicompartmental and total knee replacements / A. E. Weale, O. A. Halabi, S. H. White // *Clin. Orthop.* – 2001. – Vol. 382. – P. 143-153.

45. Willis-Owen C. A. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases / C. A. Willis-Owen, F. Konyves // *J. Bone Joint Surg.* – 2010. – Vol. 92-B. – P. 1128-1133

46. Wood, J. Unicompartmental knee arthroplasty / J. Wood // *Curr. Opin. Orthop.* – 2006. – Vol. 17. – P. 139-144

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОНАРТРОЗ: ОДНОВИРОСТКОВЕ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

*В.М. Ковальчук, В.Л. Євсеєнко,
І.М. Зазирний*

Проведено аналіз 45 статей з хірургічного лікування хворих на гонартроз методом одновироскового ендопротезування. Обговорюється еволюція показань і протипоказань до операції, наведені дані про найближчі і віддалені результатах лікування, а також особливості відновлення функції нижньої кінцівки в порівнянні з тотальним заміщенням суглоба. Зроблено висновок, що одновироскове ендопротезування є ефективним

і надійним методом лікування пацієнтів з остеоартрозом і остеонекрозом колінних суглобів.

Ключові слова: гонартроз, одновироскове ендопротезування, тотальне ендопротезування.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ: ОДНОМЫШЦЕЛКОВОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ

*В.Н. Ковальчук, В.Л. Евсеенко,
И.М. Зазирный*

Проведён анализ 45 статей по хирургическому лечению больных гонартрозом методом одномышцелкового эндопротезирования. Обсуждается эволюция показаний и противопоказаний к операции, приведены данные о ближайших и отдалённых результатах лечения, а также особенностях восстановления функции нижней конечности в сравнении с тотальным замещением сустава. Сделано заключение, что одномышцелковое эндопротезирование является эффективным и надёжным методом лечения пациентов с остеоартрозом и остеонекрозом коленных суставов.

Ключевые слова: гонартроз, одномышцелковое эндопротезирование, тотальное эндопротезирование.

GONARTHROSIS THERAPY: UNICOMPARTMENTAL ARTHROPLASTY

*V.N. Kovalchuk, V.L. Evseenko,
I.M. Zazirny*

An analysis of 45 articles on the surgical treatment of patients with gonarthrosis by unicompartmental arthroplasty method is presented. The evolution of indications and contraindications for surgery is discussed, the data on the immediate and late term treatment results, as well as on the features of the lower limb function restoration compared with the total joint replacement are provided. It was concluded that unicompartmental arthroplasty is an effective and reliable treatment method for patients with knee osteoarthrosis and osteonecrosis.

Keywords: gonarthrosis, unicompartmental knee arthroplasty, total knee arthroplasty.

Radiological Pharmacology Medicines: Chlorophyll and Curcumin

N.N. Kolotilov

SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology NAMS of Ukraine"

The new trend in medical sciences is the re-profiling [5], for example, in radiology, the search of drugs with radioprotective or radiosensitizing activity among drugs approved for the treatment of other diseases [4] (in the recent past – the application of drugs for a new purpose [7], the search for new components of the spectrum of drugs' pharmacological activity [2], the study of the true spectrum of drugs' pharmacological activity [3]).

The re-profiling of drugs allows to apply the already developed schemes for the synthesis of biologically active compounds and to avoid the research needed to introduce new drugs into clinical practice in pharmacokinetics, carcinogenicity, acute and chronic toxicity, including cardiotoxicity, nephrotoxicity, allergenicity, etc. This reduces the amount of required mandatory investigations, their cost [5], and as a result, reducing the cost of patients' treatment.

Drugs for re-profiling should meet certain criteria [1]: well-known drugs with years of experience of widespread clinical application are selected; drugs must be of low toxicity at prolonged chronic injection; action mechanisms must be established for these drugs; they must have strong evidence of activity obtained in experiments in vitro and in vivo and clinically (epidemiological studies, clinical trials, descriptions of individual cases); treatment means must have radioprotective/radiosensitizing activity in physiologically acceptable and non-toxic doses, as well as in methods of their application.

Such medicines are described in the framework of radiological pharmacology: ceruloplasmin [9], bemithil [10], taurine [11], ivan-tea narrow-leaved (*Chamérion angustifólium*) [12], stellar middle (*Stellária média*) [12], arginine [13], glutoxim [14].

The purpose of the article is to present information on 2 radioprotective phytopreparations as part of the re-profiling and future sudden relevance and availability.

Phyto-medicine based on chlorophyll [6] (Fig. 1). Material for production: juice of leaves of parsley, dill, radish, juice of radish root, cabbage green, purple cabbage. The pure juice after filtration or juice diluted

with saline in the ratio of 1: 3, 1: 5 is used. For sterilization 20 ml streptomycin sulfate was added in vials. The composition of herbal remedies with antioxidant, stress-tread, hematoprotective and radioprotective action: 10 % chlorophyllic paste, 30 % ethanol, 20 % dimethyl sulfoxide and 50 % water.

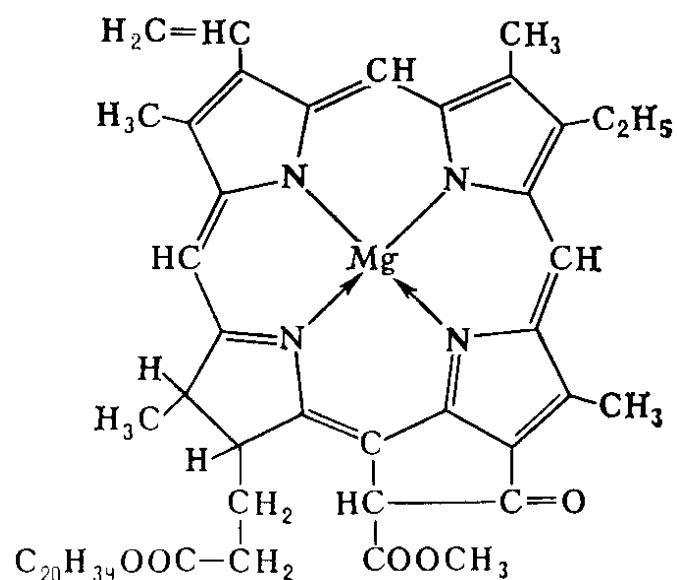


Рис. 1. Chlorophyll a [https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_biology/6250/%D0%A5%D0%9B%D0%9E%D0%A0%D0%9E%D0%A4%D0%98%D0%9B%D0%9B%D0%AB].

Phyto-medicine based on curcumin (Fig. 2) is an extract containing – 5 parts (50 %) of 10 % ethanol extract of curcuma, 1.5 parts (15 %) of glycerol, 1 part (10 %) of dimethyl sulfoxide and 2.5 parts (25 %) of water [6].

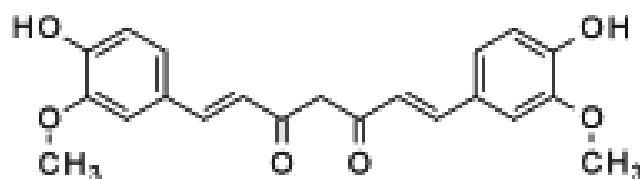


Рис. 2. Curcumin [<https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/93059>].

Phytomedicines based on chlorophyll and curcuma have low toxicity for warm-blooded animals at oral and intramuscular administration in doses of 0.9 g/kg and 0.3 g/kg, respectively.

LD₅₀ and LD₁₀₀ are not established, and in accordance with the classification of chemical compounds to GOST 12.1.007.76, these phytomedicines belong to hazard class IV – low hazardous substances. They do not have: pyrogenic, hematotoxic, skin-irritating effect, do not have a negative effect on locomotor reactions.

In experiments on white mice, white rats and sheep, the effectiveness of phytopreparations based on chlorophyll and curcumin as radioprotective agents for lethal and superstate gamma irradiation of animals was demonstrated.

Intramuscular injection of 0.33 % **oil phyto-medicine based on chlorophyll** at a dose of 0.2 cm³ (34.8-36.6 mg of active ingredient/kg of live weight) 20-30 minutes before and immediately after irradiation, increased survival up to 60-80 % with lethal and up to 20-40 % - with super-lethal irradiation of laboratory animals [6]. Intramuscular injection of 1.25 % **phyto-medicine based on curcumin** at a dose of 0.2 cm³ (125.0-138.8 mg of active ingredient/kg of body weight) 20-30 minutes before and immediately after irradiation, increased survival up to 40-50 % and the life expectancy of mice irradiated with super-lethal dose [6].

We can note that chlorophyll (green pigment staining plant chloroplasts in green; photosynthesis occurs with its participation; by its chemical structure – magnesium complex of various tetrapyrroles; chlorophylls have porphyrin structure and are close to heme; chlorophyll is registered as E140 food additive) [6, 8, 15] has a wide range of pharmacological effects on the body: it is strong antioxidant, immunomodulator, promotes the production of interferons; counteracts radiation damage, binds radioactive substances and excreted them from the body, promotes rehabilitation after radio- and chemotherapy; reduces the cancer risk, slows down the tumor growth; able to excrete toxins, carcinogens, drug remnants, heavy metals' salts (including cadmium and uranium) from the body through lymph; supports the heart muscle activity (due to contained in it magnesium), lowers blood pressure at hypertension, improves mucous membranes condition; has selective antibacterial effect, stops bacterial grows in wounds, stimulates beneficial bacteria growth in the intestine; sanitizes gastrointestinal tract and kidneys, stimulates intestinal motility; has anti-inflammatory and

anti-allergenic effect, dilates and tones up blood vessels; stimulates blood-forming organs' activity, participates in blood cells' synthesis (for iron deficiency anemia); strengthens cell membranes, promotes connective tissue formation, that helps in the healing of erosions, ulcers, open wounds; levels the body's acid-base balance.

Recall that in pharmacology **chlorophyllipt** is known – bactericidal, bacteriostatic anti-inflammatory agent containing chlorophylls' mixture from eucalyptus leaves medicine [6], that is, it is a complex organic drug, active primarily against *Staphylococcus* spp.

Curcumin has antioxidant, antitumor, anti-ameloid and anti-inflammatory effects [1, 6]. Its antitumor effect is the ability to cause the natural death of a cancer cell without cytotoxic effect on the healthy cells. It is assumed that curcumin blocks the activation of Nuclear factor – kappa B (NF-κB) – a universal transcription factor that controls genes' expression of the immune response, apoptosis and cell cycle. Dysregulation of NF-κB causes inflammation, autoimmune diseases, as well as the development of viral infections and cancer. NF-κB is activated by a number of stimuli, including cytokines (such as TNF and interleukin 1), T- and B-cell mitogens, bacterial and viral products (all ligands of toll-like receptors, such as lipopolysaccharide or double-stranded viral RNA) and stress factors (reactive oxygen forms, ultraviolet, high temperatures, radiation). Curcumin is a powerful antioxidant and anti-inflammatory agent. However, it does not lead to erosion and ulceration on the gastrointestinal tract mucous membrane. Regular application of curcumin reduces the concentration of cholesterol in the blood; prevents blood lipids' oxidation, inhibits platelet aggregation and their adhesion on the vascular wall. Laboratory studies on animals demonstrated significant antitumor and immunomodulatory curcumin activity, as well as the ability to prevent cataract development of [1, 6].

Conclusion

Curcumin and chlorophyll-based drugs are candidates for reshaping. The composition of phytomedicines includes dimethyl sulfoxide – well-known radioprotector, photoprotector and cryoprotector. It is advisable to study the partial contribution of phytomedicines' components to the integral effect.

Knowledge of the full real spectrum phytomedicines' activity will prevent polypharmacía and is more economically profitable.

Literature

1. Борисов М. Ю. Фармакогностическое исследование корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.): диссертация ... кандидата фармацевт. наук: 14.04.02 / Борисов Михаил Юрьевич; [Самарский государственный медицинский университет], 2017. - 166 с.

2. Колотилов Н. Н. Новые компоненты спектра фармакологической активности лекарственных средств, применяемых в оториноларингологии / Н. Н. Колотилов // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. – №3. – С. 75-79.

3. Колотилов Н. Н. Инженерия знания: на пути к истинному спектру фармакологической активности лекарственных средств в отоларингологии / Н. Н. Колотилов // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 2. – С. 88-91.

4. Колотилов Н. Н. Лекарственные средства радиологической фармакологии. Сообщение 1 / Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2012. – № 4. – С. 94-97.

5. Kolotilov N. N. Radiological pharmacology medicines. Message 2 / N. N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2014. – № 1-2. – С. 83-86.

6. Kolotilov N. N. Radiological pharmacology medicines. Message 3 / N. N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2014. – № 1-2. – С. 87-89.

7. Kolotilov N. N. Drugs of radiological pharmacology. Report 4. Taurine / N. N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 3. – С. 77-78.

8. Kolotilov N. N. Drugs of radiological pharmacology. Message 5 / N. N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 83-84.

9. Kolotilov N. N. Drugs of radiological pharmacology. Message 6 / N. N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 2. – С. 66-67.

10. Kolotilov N. N. Drugs of radiological pharmacology. Report 7. Iodine / N. N. Kolotilov // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2017. – № 3. – С. 80-81.

11. Корман Д. Перепрофилирование лекарств для онкологии / Д. Корман // Практическая онкология. – 2017. – № 1. – С. 139-158.

12. Поздеев А. В. Разработка радиозащитных средств на основе веществ растительного и минерального происхождения: диссертация ... доктора биол. наук: 03.01.01 / Поздеев Александр Владимирович; [Федеральный Центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности]. – Казань, 2015. – 313 с.

13. Терновой К. С. Принципы решения медицинских проблем / К. С. Терновой, Л. Г. Розенфельд, Н. Н. Колотилов // – К.: Наук. думка, 1990. – 220 с.

14. Caplin N. Ionizing Radiation, Higher Plants, and Radioprotection: From Acute High Doses to Chronic Low Doses / N. Caplin, N. Willey // Front Plant Sci. – 2018. – Vol. 9. – P. 847. doi:10.3389/fpls.2018.00847.

15. Vaňková K. Chlorophyll-Mediated Changes in the Redox Status of Pancreatic Cancer Cells Are Associated with Its Anticancer Effects / K. Vaňková, I. Marková, J. Jašprová [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2018;2018:4069167. Published 2018, Jul 2. doi:10.1155/2018/4069167.

RADIOLOGICAL PHARMACOLOGY MEDICINES: CHLOROPHYLL AND CURCUMIN

N.N. Kolotilov

Review. 2 phytopreparations with proven on laboratory animals radioprotective effect are described. Intramuscular injection of 0.33 % oil **phytomedicine based on chlorophyll** at a dose of 0.2 cm³ (34.8-36.6 mg of active ingredient/kg of live weight) 20-30 minutes before and immediately after irradiation increased survival up to 60-80 % with lethal and up to 20-40 % – with super-lethal irradiation of laboratory animals.

Intramuscular injection of 1.25 % **phytomedicine based on curcumin** at a dose of 0.2 cm³ (125.0-138.8 mg of active ingredient/kg of body weight) 20-30 minutes before and immediately after irradiation, increased survival up to 40-50 % and the life expectancy of mice irradiated with super-lethal dose

Curcumin and chlorophyll-based drugs are candidates for reshaping. The composition of phytomedicines includes dimethyl sulfoxide – well-known radioprotector, photoprotector and cryoprotector. It is advisable to study the partial contribution of phytomedicines' components to the integral effect.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РАДІОЛОГІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ: ХЛОРОФІЛ І КУРКУМІН

М.М. Колотілов

Огляд. Описано 2 фітопрепарата з доведеною на лабораторних тваринах радіозахисною дією. Внутрішньом'язове введення 0,33% фітопрепарату на основі хлорофілу в дозі 0,2 см³ (34,8-36,6 мг діючої речовини / кг живої маси) за 20-30 хвилин до і відразу після опромінення, підвищувало виживаність до 60-80 % при летальному і до 20-40% - при сверхлетальному опроміненні лабораторних тварин.

Внутрішньом'язове застосування 1,25 % фітопрепарата на основі куркуміна в дозі 0,2 см³ (125,0-138,8 мг діючої речовини / кг живої маси) за 20-30 хвилин до і відразу після опромінення, підвищувало виживаність до 40-50% і тривалість життя опромінених в сверхлетальному дозі мишей.

Фітопрепарати на основі куркуміна і хлорофілу – кандидати на перепрофілювання. До їх складу входить диметилсульфоксид – відомий радіопротектор, фотопротектор і криопротектор. Доцільно дослідження парціального вкладу компонентів фітопрепаратів в інтегральний ефект.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ХЛОРОФИЛЛ И КУРКУМИН

Н.Н. Колотилов

Обзор. Описаны 2 фитопрепарата с доказанным на лабораторных животных радиозащитным действием. Внутримышечное введение 0,33 % масляного **фитопрепарата на основе хлорофилла** в дозе 0,2 см³ (34,8-36,6 мг действующего вещества/кг живой массы) за 20-30 минут до и сразу после облучения, повышало выживаемость до 60-80 % при летальном и до 20-40 % – при сверхлетальном облучении лабораторных животных.

Внутримышечное применение 1,25 % **фитопрепарата на основе куркумина** в дозе 0,2 см³ (125,0-138,8 мг действующего вещества/кг живой массы) за 20-30 минут до и сразу после облучения, повышало выживаемость до 40-50 % и продолжительность жизни облученных в сверхлетальной дозе мышей.

Фитопрепараты на основе куркумина и хлорофилла – кандидаты на перепрофилирование. В их состав входит диметилсульфоксид – известный радиопротектор, фотопротектор и криопротектор. Целесообразно исследование парциального вклада компонентов фитопрепаратов в интегральный эффект.