

Симетричність атріовентрикулярного з'єднання у дітей з різними анатомічними варіантами атріовентрикулярної комунікації: ехокардіографічні показники

Л. А. Шаповал

ДУ «Науково практичний
медичний центр дитячої
кардіології та кардіохірургії
МОЗ України», м. Київ

Атріовентрикулярна комунікація (АВК) об'єднує групу вроджених вад серця з спільним атріовентрикулярним (АВ) з'єднанням. Дана вада характеризується аномальною будовою АВ перегородки вище і нижче рівня розташування АВ клапанів. Наслідком таких анатомічних змін є не тільки порушення цілісності перегородок, а і неправильне формування самих АВ клапанів та геометрії шлуночків [7]. В АВК через отвір спільного АВ клапана з'єднуються обидва передсердя з обома шлуночками. Як правило, це з'єднання є симетричним, що зумовлює рівномірний збалансований потік крові до кожного шлуночка. Однак, існує цілий спектр нерівномірного АВ з'єднання, що асоціюється з гіпоплазією лівого або правого шлуночків. В таких випадках АВК визначається як незбалансована та характеризується різним ступенем зміщення АВ з'єднання, гіпоплазією одного з шлуночків, а також аномаліями клапанно-хордального апарату спільного АВ клапана [4]. Незбалансована АВК зустрічається в 10-15 % випадків серед всіх анатомічних варіантів АВК, дві третини з них – це праводомінантна форма АВК [7].

Важкі форми незбалансованої АВК передбачають одношлуночкову тактику хірургічного лікування [8]. Визначення можливості проведення двошлуночкової корекції у пацієнтів з помірними формами незбалансованої АВК є складним завданням як для кардіолога, так і для хірурга [7,8]. Історично гіпоплазія одного з шлуночків є домінуючим фактором у визначенні незбалансованої АВК. Проте, централізація АВ з'єднання та пов'язані з цим порушення анатомії та фізіології АВ при-

пливу відіграють головну роль у можливості та доцільності проведення двошлуночкової корекції. Індекс атріовентрикулярних клапанів [1], індекс припливу лівого шлуночка [9] і кут припливу між правим та лівим шлуночками [2] є важливими ехокардіографічними показниками «фізіології припливу». Кожен з них є джерелом морфологічної інформації під час проведення ехокардіографічного аналізу цієї складної вади. Проте, взаємозв'язок між цими показниками, а також їх кореляція з розмірами спільного АВ клапана та розмірами шлуночків на сьогоднішній день недостатньо встановлені.

Мета дослідження – проаналізувати Ехо-КГ показники, що визначають дисбаланс у пацієнтів з АВК та провести кореляцію даних показників з розмірами спільного АВ клапана та розмірами шлуночків.

Матеріал та методи дослідження

З січня 2014 по грудень 2018 року проведено хірургічне лікування 279 пацієнтам з різними анатомічними варіантами АВК. Середній вік на момент лікування склав $12,7 \pm 3,5$ місяців (діапазон від 27 днів до 8,7 років). Середня вага $7,45 \pm 2,7$ кг (діапазон від 3,1 кг до 17 кг).

З 279 пацієнтів у 245 (87,8 %) була діагностована збалансована АВК (І група), у решти 34 пацієнтів (12,2 %) – певний ступінь дисбалансу спільного АВ клапана (ІІ група), 27 (9,8 %) з яких мали незбалансовану праводомінантну АВК, а 7 (2,5 %) – незбалансовану ліводомінантну АВК (рис. 1).

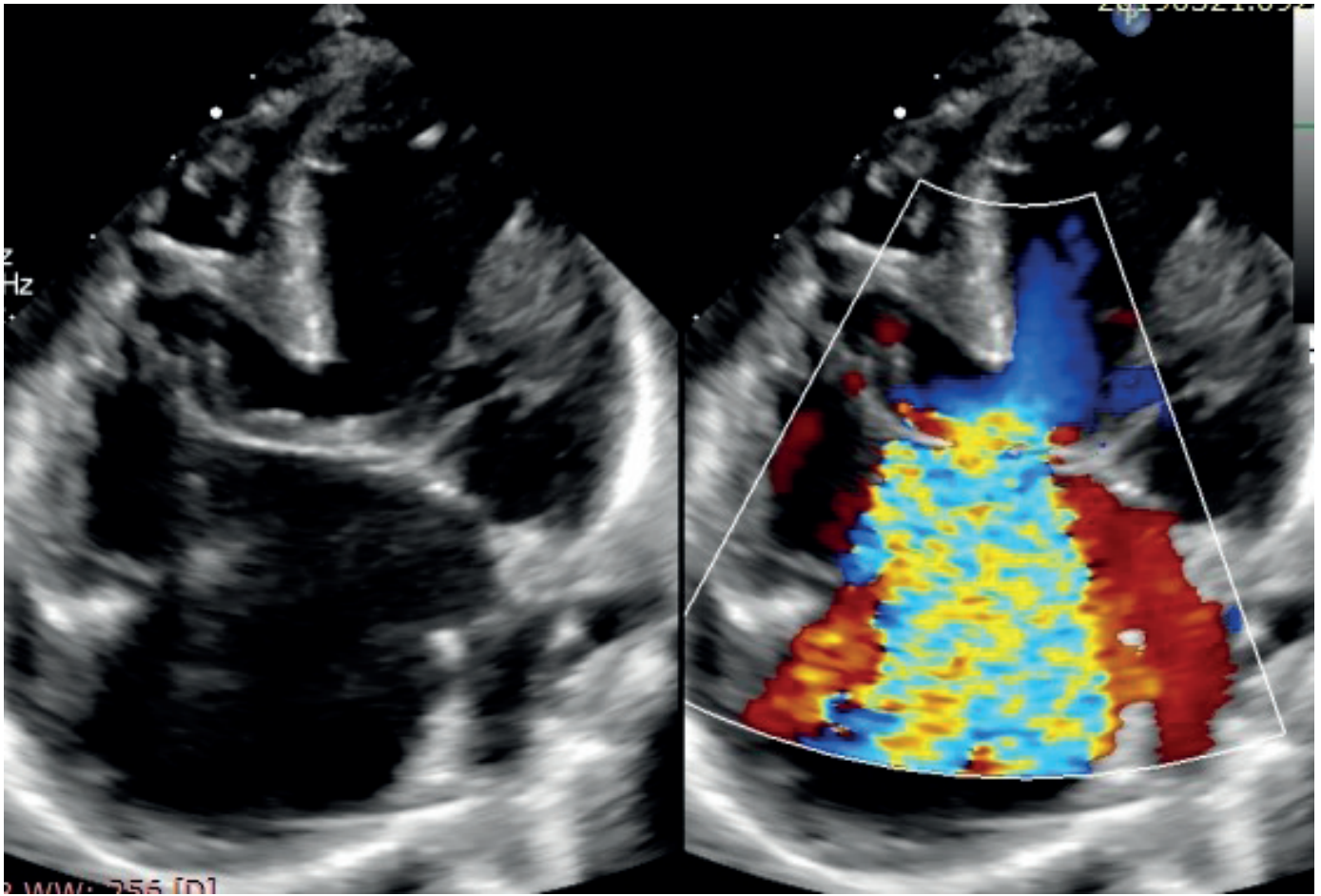


Рис. 1. Пацієнт К. Повна АВК, незбалансована з домінуванням лівого шлуночка форма (тип В за класифікацією Растеллі). Верхня мостовидна стулка кріпиться до аномально розташованого папілярного м'яза в порожнині правого шлуночка. Міжпередсердна перегородка зміщена різко вліво. Праве передсердя з подвійним виходом. Виразена недостатністю спільного АВ клапана. Апікальна 4-х камерна позиція.

Під час проведення Ехо-КГ обстеження морфометричний аналіз спільного АВ клапана виконувався рутинно і враховувався в діагностичній категоризації обстежених пацієнтів при визначенні відповідної групи та тактики хірургічного лікування. У 165 (59,1 %) пацієнтів діагностований синдром Дауна.

Первинна двошлуночкова корекція вади проведена 191 (68,5 %) пацієнтам. 58 (20,8 %) пацієнтам початково проведено звужування легеневої артерії. З 58 немовлят, яким проведено звужування легеневої артерії, 23 (8,2 %) в подальшому виконана двошлуночкова корекція вади. Перший етап одношлуночкової корекції виконано 2 (0,7 %) пацієнтам. Ще 2 (0,7 %) пацієнтам виконана одношлуночкова корекція після початкового звужування ЛА. В 3 (1,1 %) випадках проведена півторашлуночкова корекція. Детальна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1.

Характеристику морфологічних особливостей «фізіології припливу» у пацієнтів з АВК проводили з використанням наступних Ехо-КГ показників: модифікований індекс атріовентрикулярного клапана (mAVVI); індекс припливу лівого шлуночка (LVII); кут припливу між правим та лівим шлуночками (RV/LV inflow angle); індекс порожнин шлуночків.

Модифікований індекс атріовентрикулярного клапана (mAVVI) отримували з субкостальної по короткій вісі ЛШ позиції [1]. Обчислювали площу спільного АВ клапана шляхом трасування його по контуру, після чого в передньо-задньому напрямку проводили лінію між гребнем міжшлуночкової перегородки та краєм інфундібулярної перегородки (рис. 2). Дана лінія розділяла спільний АВ клапан на дві частини та розподіляла частину кожного клапана відповідному шлуночку. mAVVI роз-

Таблиця 1.
Клінічна характеристика пацієнтів (n=279).

Вік (міс)	12,7 ± 3,5
Вага (кг)	7,45 ± 2,7
Стать (ч/ж)	136/143
Синдром Дауна	165 (59,1 %)
Повна АВК	192 (68,9 %)
Неповна АВК	49 (17,6 %)
Проміжна АВК	38 (13,6 %)
Збалансована АВК	245 (87,8 %)
Незбалансована АВК	34 (12,2 %)
АВК як ізольована вада серця	160 (57,3 %)
АВК +ТФ	7 (2,5 %)
АВК + клапанний стеноз ЛА	24 (8,6 %)
АВК +КоАо	38 (13,6 %)
АВК + КоАо + обструкція ВТЛШ	4 (1,4 %)
Великий ДМШП	34 (12,2 %)
Додаткові ДМШП	12 (4,3 %)
Первинна двошлуночкова корекція	191 (68,5 %)
Звужування легеневої артерії	58 (20,8 %)
Двошлуночкова корекція після звужування легеневої артерії	23 (8,2 %)
Одношлуночкова корекція	4 (1,4 %)
Півторашлуночкова корекція	3 (1,1 %)

раховували як відношення площі лівої частини спільного АВ клапана до загальної площі спільного АВ клапана [8]. Показник $mAVVI$ в межах 0,4-0,6 визначав збалансовану АВК, $\geq 0,6$ – незбалансовану ліводомінантну АВК і $\leq 0,4$ – незбалансовану праводомінантну АВК.

Кут припливу між правим та лівим шлуночками (RV/LV inflow angle) – це кут між латеральними точками кріплення правого та лівого компонентів спільного АВ клапана з використанням гребня МШП як вершини кута в апікальній 4-х камерній проекції [2]. Кут формували шляхом проведення ліній від гребня МШП до бокових точок кріплення спільного АВ клапана (рис. 3). У збалансованій АВК кут припливу між правим та лівим шлуночками (RV/LV inflow angle) більш тупий, у незбалансованій – більш гострий. Цей показник потенційно вказує на розмір ДМШП (чим гостріший кут, тим більший розмір ДМШП) та характеризує напрямок трансмітрального кровотоку до ЛШ, що є перпендикулярним у збалансованій АВК, та тангенціальним у незбалансованій АВК [2].

Розрахунок **індексу припливу лівого шлуночка (LVII)** проводили з використанням режиму кольорового доплера в апікальній 4-х

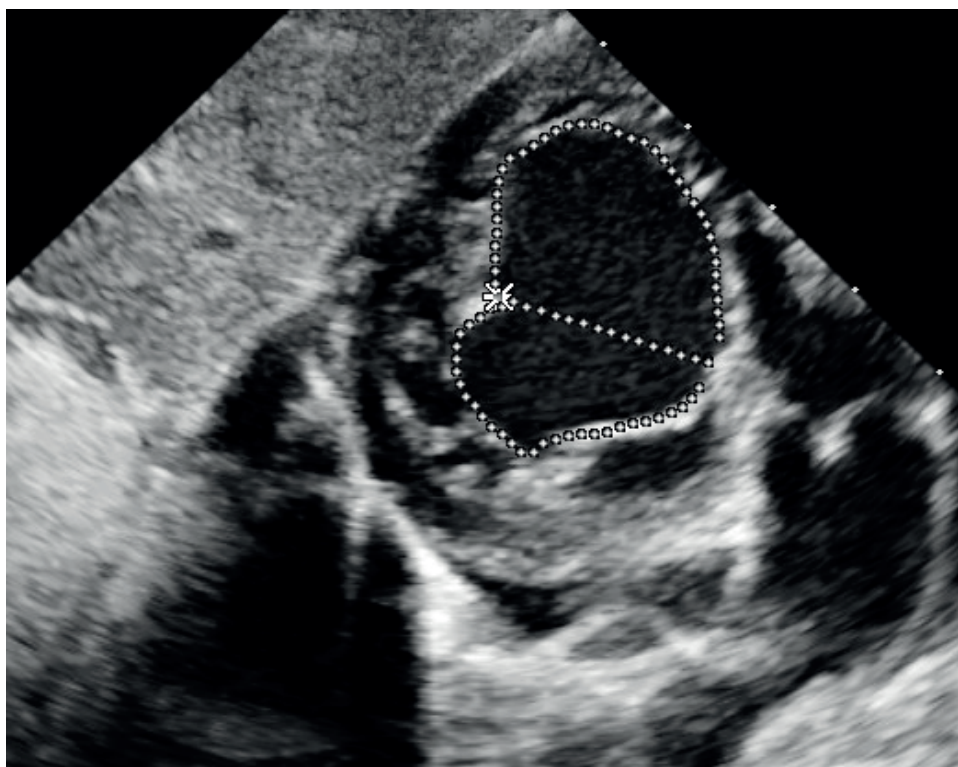


Рис. 2. Пацієнт Б. Повна АВК, незбалансована (праводомінантна) форма. Субкостальна по короткій вісі ЛШ позиція. $mAVVI = 0,37$.

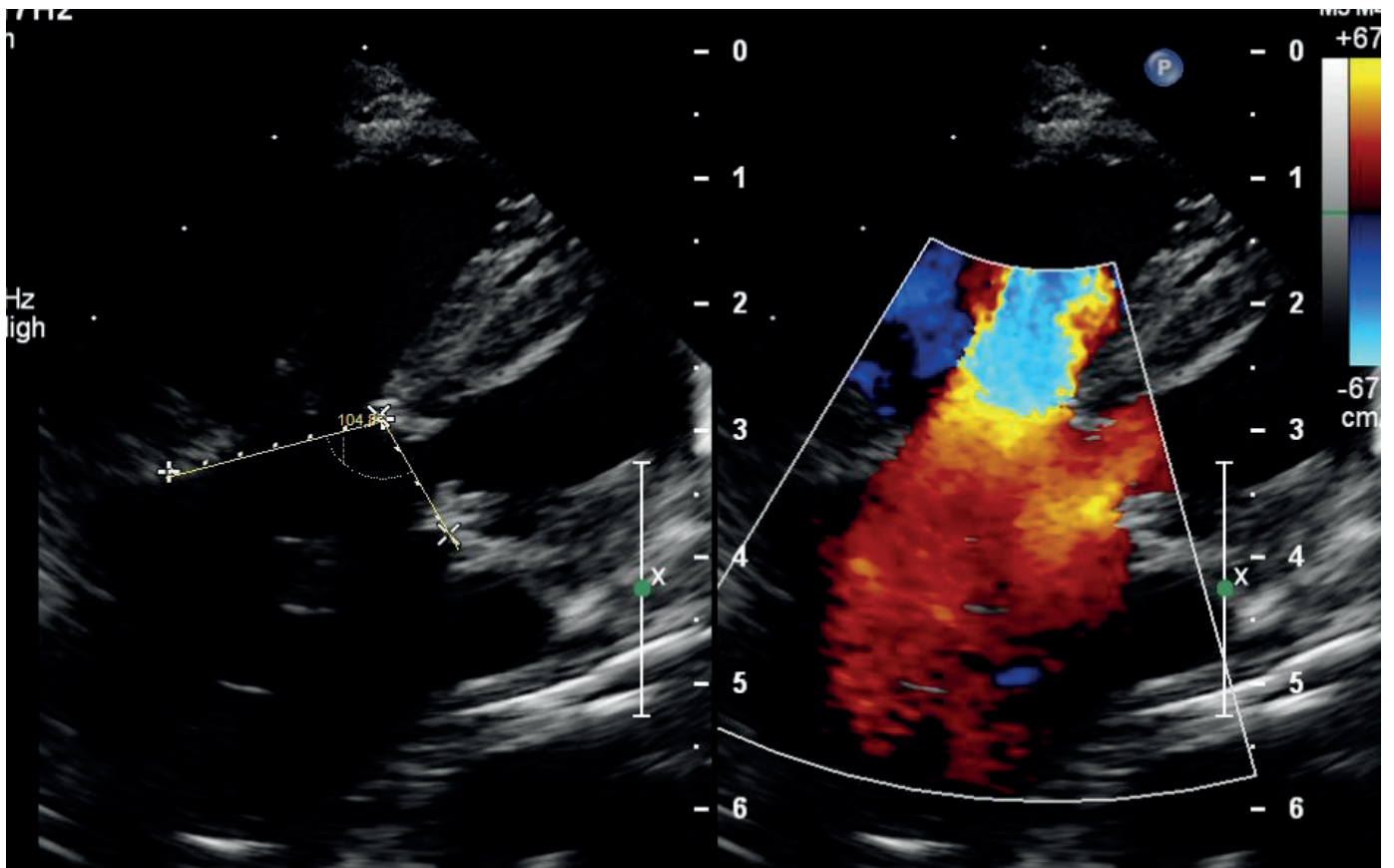


Рис. 3. Пацієнт Б. Повна АВК, незбалансована (праводомінантна) форма. Апікальна 4-х камерна позиція. RV/LV inflow angle 104° .

камерній проекції [9]. Спочатку у В-режимі двовимірної Ехо-КГ в кінці діастолі вимірювали діаметр анатомічного кільця лівого АВ клапана між медіальною та латеральною точками його кріплення (рис. 4). В кольоровому доплері на рівні папілярних м'язів вимірювали найвужче місце кольорового припливного струменя (вторинний отвір). LVII розраховували як відношення діаметра вторинного отвору припливного кольорового струменя до діаметра анатомічного кільця. Значення LVII 0,50 – 0,55 характеризує безперешкодний приплив до ЛШ. Значення LVII $< 0,50$ асоціюється з підвищеним ризиком смертності у пацієнтів з праводомінантною незбалансованою АВК після двошлуночкової корекції [9].

Індекс порожнин шлуночків розраховували як відношення ширини ЛШ до ширини ПШ, виміряної в кінці діастолі в апікальній 4-х камерній проекції (рис. 5). Вибір даного показника пояснюється технічною неможливістю достовірної оцінки об'ємів шлуночків, особливо правого, методом Ехо-КГ. Лінійні розміри у В-режимі двовимірної Ехо-КГ були доступні в

усіх випадках і використовувалися для оцінки відносних розмірів порожнин шлуночків, а не їх об'ємів. Планіметричні виміри більш точно відображають геометричні моделі шлуночків та значно менш залежать від гемодинамічних факторів [6].

Комплексне трансторакальне Ехо-КГ обстеження дітей проводили на УЗ апаратах Philips IE 33 з застосуванням у новонароджених фазованих секторних датчиків S12-10, з частотою 10-12 МГц, у дітей старше місяця – S8-3, з частотою 3-8 МГц.

Для статистичного аналізу використовувалась програма SPSS Statistics. Порівняння частот якісних показників у групах проводили шляхом побудови таблиць сполученості 2×2 із застосуванням критерію хі-квадрат або точного методу Фішера. Рівень достовірності p був двобічний, критерієм статистичної достовірності був $p < 0,05$ та вважався статистично значущим.

Коефіцієнти кореляції Пірсона обчислювали, використовуючи парну делецію між показниками дисбалансу та вимірами порожнин

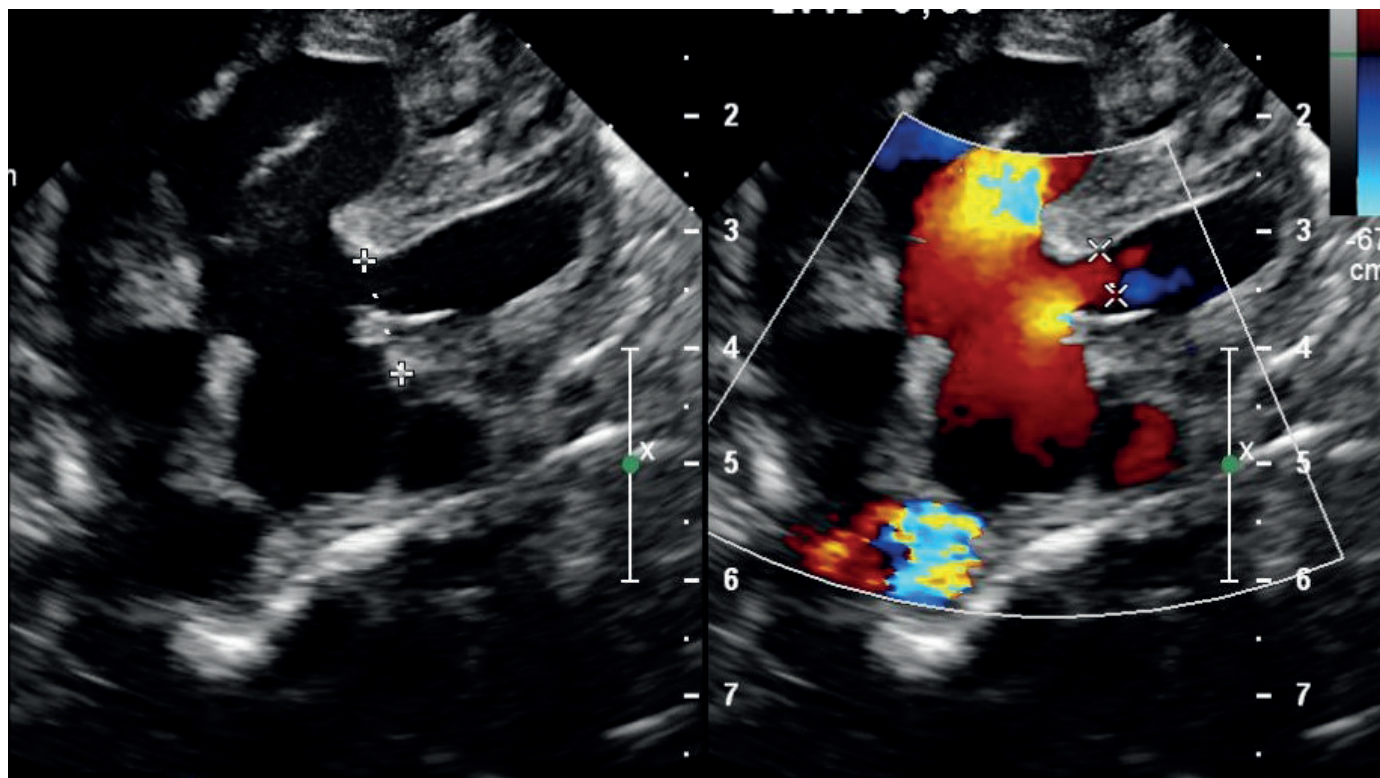


Рис. 4. Пацієнт Б. Повна АВК, незбалансована (праводомінантна) форма. Апікальна 4-х камерна позиція. LVII 0,39.

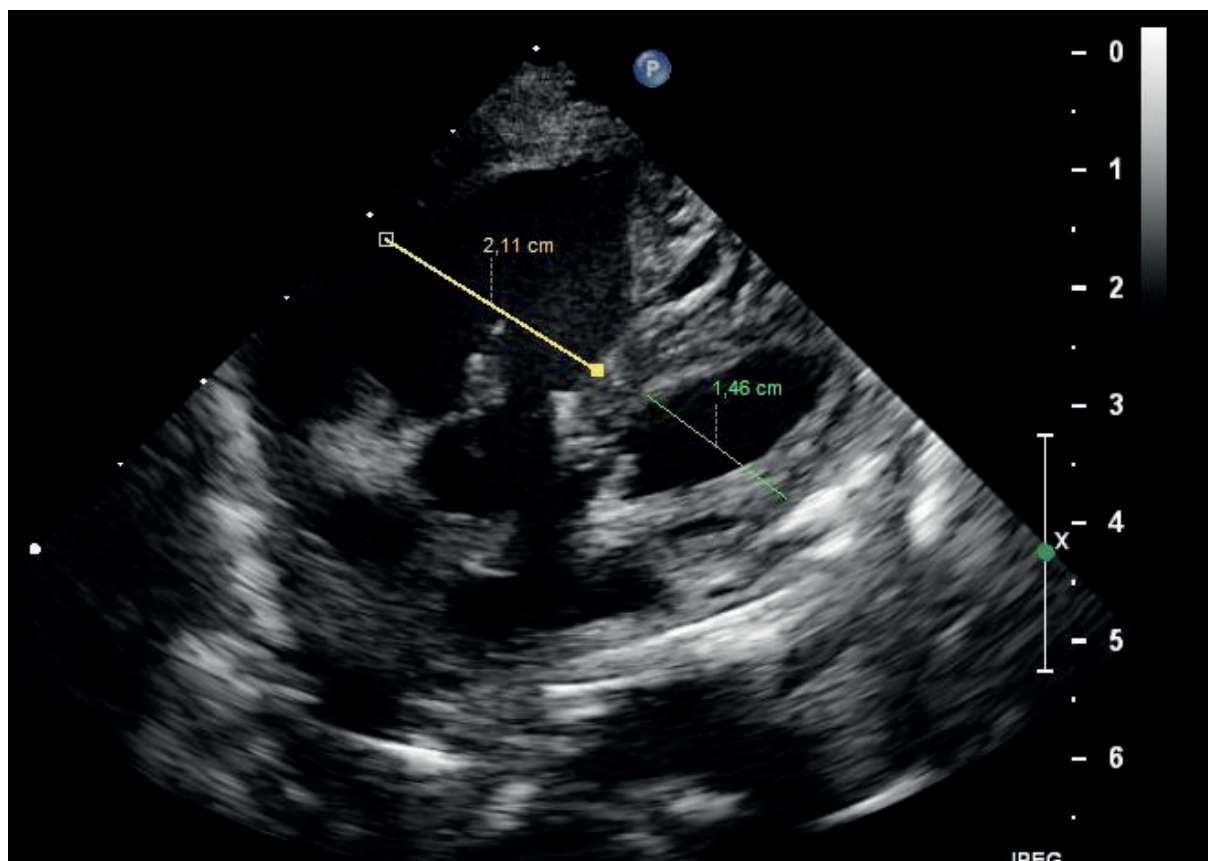


Рис. 5. Пацієнт Б. Повна АВК, незбалансована (праводомінантна) форма. Апікальна 4-х камерна позиція. Індекс порожнин шлуночків 0,69.

шлуночків для об'єднаної групи пацієнтів. Значення коефіцієнту r від 0,0 до 0,3 визначало слабку кореляцію, від 0,3 до 0,7 вказувало на помірну кореляцію, а $> 0,7$ – на сильну кореляцію між зазначеними показниками.

Результати та їх обговорення

В об'єднаній групі, яка складалась з 279 пацієнтів, середнє значення модифікованого індексу АВ клапанів (mAVVI) становило $0,45 \pm 0,09$, середнє значення кута припливу між правим та лівим шлуночками (RV/LV inflow angle) склало $125,7^\circ \pm 11,2^\circ$, середнє значення індексу припливу лівого шлуночка (LVII) було визначено як $0,54 \pm 0,03$ і середнє значення індексу порожнин шлуночків становило $0,79 \pm 0,38$.

Виявлена помірна кореляція mAVVI з індексом порожнин шлуночків ($r = 0,61$, $p < 0,0001$). Не виявлено суттєвої кореляції mAVVI з RV / LV inflow angle ($r = 0,19$, $p = 0,0078$). Крім того, виявлена помірна кореляція між mAVVI з LVII ($r = 0,34$, $p < 0,0001$).

Для розуміння отриманих даних проаналізовано середні значення зазначених показників в кожній окремій групі (табл. 2) та визначили фактори, які впливали на остаточний результат.

Як видно з таблиці 2, середні значення mAVVI в I та II групі відрізняються між собою.

Передбачалось, що у пацієнтів I групи інші Ехо-КГ показники, що характеризують «фізіологію припливу» та розміри шлуночків також будуть відрізнятися (тобто, будуть значно вищими) в порівнянні з такими ж показниками у пацієнтів II групи.

У більшості пацієнтів I та II групи, mAVVI передбачав відповідний розмір порожнини шлуночків (табл. 2). Проте, середнє значення mAVVI для пацієнтів I групи (збалансована АВК) становило $0,47 \pm 0,09$ (діапазон 0,42-

0,58), а середнє значення індексу порожнин шлуночків – $0,74 \pm 0,25$ (діапазон 0,66-1,19). Пацієнти II групи, у яких діагностована незбалансована АВК, мали спектр анатомічних особливостей, починаючи від легкого дисбалансу спільного АВ клапана до помірно вираженого дисбалансу спільного АВ клапана з помірно вираженою гіпоплазією одного з шлуночків. Середнє значення mAVVI для II групи становило $0,43 \pm 0,27$ (діапазон 0,32-0,64), середнє значення коефіцієнту порожнин шлуночків – $0,74 \pm 0,35$ (діапазон 0,52-1,10). Відсутнє співпадіння значень mAVVI між пацієнтами I та II групи. Проте, відзначено співпадіння значень для індексу порожнин шлуночків, причому у пацієнтів I групи на доопераційній Ехо-Кг в 58 випадках визначався помірно гіпоплазований ЛШ з ПШ-сформованою верхівкою серця. Три пацієнти з II групи мали індекс порожнин шлуночків, що перевищував середнє значення даного показника у пацієнтів I групи. Ще один пацієнт мав виражену невідповідність між mAVVI та індексом порожнин шлуночків, що проявилось значним дисбалансом спільного АВ клапана (mAVVI 0,32), але відносно однаковими розмірами порожнини правого та лівого шлуночків (індекс порожнин шлуночків 0,92).

Виявлена помірна кореляція між mAVVI та індексом порожнин шлуночків ($r = 0,61$, $p < 0,0001$) вказує на те, що як діагностичний інструмент, mAVVI дозволяє ідентифікувати пацієнтів з збалансованою та незбалансованою формами АВК і тільки за оцінкою розміру шлуночка було б невірно визначати ступінь незбалансованості АВК у цих пацієнтів. Диспропорція камер або невідповідність в розмірах порожнин правого та лівого шлуночків у пацієнтів I групи в більшості випадків обумовлена впливом гемодинамічних факторів, а саме переважанням фізіології дефекту міжпередсердної перегородки, а не істинною (морфологічною) гіпоплазією

Таблиця 2.

Характеристика показників «фізіології припливу» в I та II групах (n=279).

Показники	I група (n=245)	Діапазон	II група (n=34)	Діапазон
mAVVI	$0,47 \pm 0,09$	0,42 - 0,52	$0,43 \pm 0,27$	0,32 - 0,64
Індекс порожнин шлуночків	$0,74 \pm 0,25$	0,66 - 1,19	$0,74 \pm 0,35$	0,52 - 1,1
RV/LV inflow angle	$125,6^\circ \pm 27,4^\circ$	$96^\circ - 148^\circ$	$123^\circ \pm 11,2^\circ$	$92^\circ - 134^\circ$
LVII	$0,55 \pm 0,03$	0,5 - 0,56	$0,52 \pm 0,02$	0,49 - 0,53

ЛШ [6]. Об'ємне перевантаження правого шлуночка призводить до ремоделювання порожнин серця, в наслідок чого відбувається зміна ступеня нахилу міжшлуночкової перегородки в право-лівому напрямку, що сприяє появі «маленького» лівого шлуночка, який фактично може розмістити значно більший об'єм [6]. Гемодинамічні фактори сприяли виникненню невідповідності між розмірами шлуночків та розміром спільного АВ клапана і для пацієнтів II групи. Виражена недостатність спільного АВ клапана, а також великий розмір ДМШП призводять до об'ємного навантаження на лівий шлуночок. Об'ємне навантаження змінює розміри лівого шлуночка перед операцією і призводить до збільшення морфометричних показників, ніж це було б, якщо б цих факторів не існувало [3]. Така невідповідність спостерігалась у трьох пацієнтів з незбалансованою АВК, які мали виражений дисбаланс спільного АВ клапана і нормальний розмір порожнин ЛШ та ПШ. У всіх трьох були відзначені великі розміри ДМШП, а два з трьох мали виражену недостатність спільного АВ клапана перед операцією.

Середнє значення кута припливу між правим та лівим шлуночками для пацієнтів I групи становило $125,6^{\circ} \pm 27,4^{\circ}$ (діапазон 96° - 148°) і суттєво не відрізнялось від показників отриманих у пацієнтів II групи $123^{\circ} \pm 11,2^{\circ}$ (діапазон 92° - 134°). За даними літератури кут припливу між правим та лівим шлуночками (RV/LV inflow angle) у збалансованих формах є тупим, і більш гострий у незбалансованих формах [2]. З зменшенням значення даного показника (RV/LV inflow angle) динаміка припливу до ЛШ поступово погіршується, досягаючи критично скомпromетованого порогу, коли проведення двошлуночкової корекції стає неможливим. Крім того,

кут RV/LV inflow angle буде більш гострим за рахунок більш глибокої виїмки міжшлуночкової перегородки. Це спостереження посиляється на дослідження Cohen and col. [5], в якому великий розмір ДМШП був фактором ризику незадовільного результату двошлуночкової корекції у пацієнтів з незбалансованою АВК.

У більшості пацієнтів з збалансованою АВК, яким проведена двошлуночкова корекція, середній розмір ДМШП становив $6,7 \pm 2,2$ мм. Але у 32 пацієнтів розмір ДМШП перевищував середнє значення даного показника та знаходився в діапазоні 10-12 мм, ще у 2 пацієнтів розмір ДМШП становив від 14 до 16 мм. Дана морфологічна особливість не перешкождала проведенню двошлуночкової корекції, але вплинула на зменшення середнього значення RV/LV inflow angle в I групі. Не виявлено суттєвої кореляції mAVVI з RV/LV inflow angle ($r = 0,19$, $p = 0,0078$), що свідчить про те, що RV/LV inflow angle характеризує динаміку припливу (або напрямок трансмітрального кровотоку) до ЛШ і ніяк не характеризує його розмір.

Індекс припливу лівого шлуночка (LVII) розширює концепцію адекватності припливу до ЛШ шлуночка, включаючи обструкцію для припливу скрізь, де вона може знаходитися (як на рівні спільного АВ клапана, так і на рівні підклапанного простору [9]).

LVII характеризує відносний розмір потоку в кольоровому доплері через лівий АВ клапан та забезпечує інформацією про ефективний отвір клапана відносно розміру його анатомічного кільця [9]. Дисплазія лівого АВ клапана, аномалії папілярних м'язів та недостатність спільного АВ клапана спостерігались у пацієнтів обох груп (табл. 3). Однак, значно вищий відсоток пацієнтів II групи мали порушення

Таблиця 3.

Характеристика анатомічних та гемодинамічних особливостей лівого АВ клапана в I та II групах (n=279).

Анатомічні особливості структурної будови лівого АВ клапана	1 група n = 245	2 група n = 34	P
Аномалії папілярних м'язів (гіпоплазія одного з м'язів)	52 (21,2 %)	26 (76,5 %)	0,01*
Парашут деформація лівого АВ клапана	0	3 (8,8 %)	0,03*
Подвійний отвір лівого АВ клапана	5 (2,04 %)	7 (20,6 %)	0,03*
Гіпоплазія лівої латеральної стулки	48 (19,6 %)	27 (79,4 %)	0,01*
Недостатність спільного АВ клапана (помірна до вираженої)	64 (26,1 %)	31 (91,2 %)	0,03*

Примітка: * – різниця статистично значуща.

структурної будови та гемодинамічно значиму недостатність лівого АВ клапана в порівнянні з пацієнтами I групи ($p = 0,03$).

Отримана помірна кореляція mAVVI з LVII ($r = 0,34$, $p < 0,0001$) свідчить про існування відповідності між розміром та функцією клапана, що може бути важливим при розгляді цих ознак разом.

Хірургічний поділ спільного АВ клапана під час виконання двошлуночкової корекції повинен забезпечити формування двох достатньо безперешкодних вхідних отворів АВ клапанів без виникнення в післяопераційному періоді клінічно важливої недостатності або стенозу клапана. При визначенні можливості проведення двошлуночкової корекції повинні враховуватись не тільки розмір спільного АВ клапана, а і його морфологія та функція.

Висновок

В клінічному використанні Ехо-КГ показники дисбалансу зосереджують увагу на розмірі та функції компонентів спільного АВ клапана, а також розмірі та функції лівого та правого шлуночків. Проведено детальний Ехо-КГ аналіз великої групи пацієнтів з АВК. Виявлена помірна кореляція mAVVI з індексом порожнин шлуночків ($r = 0,61$, $p < 0,0001$). Не виявлено суттєвої кореляції mAVVI з RV/LV inflow angle ($r = 0,19$, $p = 0,0078$). Крім того, виявлена помірна кореляція mAVVI з LVII ($r = 0,34$, $p < 0,0001$). Ехо-КГ показники дисбалансу мають слабку або помірну кореляцію один з одним, а також з показниками розміру шлуночків, що свідчить про те, що жоден з даних показників не повинен використовуватися ізольовано при визначенні збалансованості та тактики хірургічного лікування у пацієнта з АВК.

Робота є фрагментом НДР «Дослідження морфологічних, патофізіологічних та біохімічних особливостей серця з єдиним шлуночком» (шифр теми ФК 16.00.19, № державної реєстрації 0116U000198).

Література

1. Echocardiographic definition and surgical decision-making in unbalanced atrioventricular septal defect: a Congenital Heart Surgeons' Society multiinstitutional study. / A. Jegatheeswaran,

C. Pizarro, C. Caldarone [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 209-215.

2. Echocardiographic features defining right dominant unbalanced atrioventricular septal defect: a multi-institutional Congenital Heart Surgeons' Society study / M. Cohen, A. Jegatheeswaran, J. Baffa [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – Vol. 6. – P. 508-513.

3. Feasibility of Biventricular Repair in Right Dominant Unbalanced Atrioventricular Septal Defect: A New Echocardiographic Metric to Refine Surgical Decision-Making / I. Lugones, M. Biancolini, J. Biancolini [et al.] // World J. Pediatr. Congenit. Heart. Surg. – 2017. – Vol. 8. – P. 460-467

4. Long-term outcomes of single-ventricle palliation for unbalanced atrioventricular septal defects: Fontan survivors do better than previously thought / E. Buratto, X. Ye, G. King [et al.] // J Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – Vol. – 153. – P. 430-438

5. Morphometric analysis of unbalanced common atrioventricular canal using two-dimensional echocardiography / M. Cohen, M. Jacobs, P. Weinberg [et al.] // J Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 1017-1023.

6. Predicting feasibility of biventricular repair of right-dominant unbalanced atrioventricular canal. / J. Van Son, C. Phoon, N. Silverman [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 63. – P.1657-1663.

7. Unbalanced atrioventricular septal defects / D. C. Drinkwater, H. Laks // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – Vol. 9. – P.21-25.

8. Unbalanced atrioventricular septal defect: defining the limits of biventricular repair. / D. Overman, K. Dummer, F. Moga [et al.] // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu. – 2013. – Vol. 16. – P. 32-36.

9. Usefulness of left ventricular inflow index to predict successful biventricular repair in right-dominant unbalanced atrioventricular canal / A. Szwast, B. Marino, J. Rychik [et al.] // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 107. – P. 103-109.

СИМЕТРИЧНІСТЬ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНОГО З'ЄДНАННЯ У ДІТЕЙ З РІЗНИМИ АНАТОМІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНОЇ КОМУНІКАЦІЇ: ЕХОКАРДІОГРАФІЧНІ ПОКАЗНИКИ

Шаповал Л. А.

Атріовентрикулярна комунікація (АВК) об'єднує групу вроджених вад серця з спіль-

ним атриовентрикулярним (АВ) з'єднанням. Симетричність АВ з'єднання та пов'язані з цим порушення анатомії та фізіології атриовентрикулярного припливу відіграють головну роль у можливості та доцільності проведення двошлуночкової корекції. Тенденцією сьогоденного дня є об'єднання нових концепцій та вже описаних параметрів, що характеризують дисбаланс у пацієнтів з АВК, в єдине ціле, що дозволить відповідним чином обрати оптимальний шлях хірургічного лікування з точки зору захворюваності та смертності. В статті проаналізовано взаємозв'язок між основними ехокардіографічними показниками, що характеризують симетричність атриовентрикулярного з'єднання, а саме індекс атриовентрикулярних клапанів, індекс припливу лівого шлуночка та кут припливу між правим та лівим шлуночками та визначена їх кореляція з розмірами спільного АВ клапана та розмірами шлуночків.

Ключові слова: незбалансована атриовентрикулярна комунікація, модифікований індекс атриовентрикулярних клапанів, індекс припливу лівого шлуночка, кут припливу між правим та лівим шлуночками, індекс порожнин шлуночків.

**СИММЕТРИЧНОСТЬ
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО
СОЕДИНЕНИЯ У ДЕТЕЙ
С РАЗЛИЧНЫМИ АНАТОМИЧЕСКИМИ
ВАРИАНТАМИ
АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ
КОММУНИКАЦИИ:
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ**

Шаповал Л. А.

Атриовентрикулярная коммуникация (АВК) объединяет группу врожденных пороков сердца с общим атриовентрикулярным (АВ) соединением. Симметричность АВ соединения и связанные с этим нарушения анатомии и физиологии атриовентрикулярного притока играют главную роль в возможности и целесообразности проведения двухжелудочковой коррекции. Тенденцией сегодняшнего дня является объединение новых концепций и уже описанных параметров, характеризующих дисбаланс у пациентов с АВК, в единое целое, что позволит соответствующим образом выбрать оптимальный путь хирургического лечения с точки зрения заболеваемости и смертности. В статье проанализирована взаимосвязь между основными эхокардиографическими показателями, характеризующими симметричность АВ соединения, а именно модифицированный индекс атриовентрикулярных клапанов, индекс притока между правым и левым желудочками и определена их корреляция с размерами общего АВ клапана и размерами желудочков.

Ключевые слова: несбалансированная атриовентрикулярная коммуникация, модифицированный индекс атриовентрикулярных клапанов, индекс притока между правым и левым желудочками, индекс полостей желудочков.

**ATRIOVENTRICULAR JUNCTION
SYMMETRY IN CHILDREN WITH
DIFFERENT ANATOMICAL VARIANTS
OF ATRIOVENTRICULAR
COMMUNICATION:
ECHOCARDIOGRAPHIC
PARAMETERS**

L.A. Shapoval

Atrioventricular communication is a group of congenital heart diseases with common atrioventricular connection. The symmetry of the connection and, as a result, anatomy and physiology of atrio-ventricular inflow plays the key role in possibility of double-ventricle correction this anomaly. Nowadays there is tendency to mix new concepts with described parameters that characterize AVC in one whole guidance. One will allow to choose optimal pathway standing on morbidity and mortality perspective. In the article author present the correlation between main cardiac echocardiography measurements, that characterize the symmetry of atrio-ventriculat connection (atrio-ventricular valves indexes, left ventricle inflow index, inflow angle between left and right ventricles) and their correlation with size of common atrio-ventricular valve and ventricle's size.

Key words: unbalanced atrioventricular communication, atrioventricular valve index, left ventricular flow index, inflow angle between right and left ventricles, ventricular cavity index.

Прогнозування виду оперативного втручання у хворих на рак грудної залози за даними маммографічного обстеження

Н.В. Ковтун¹, І.М. Мотузюк²,
Р.О. Ганжа¹, О.І. Сидорчук²,
А.С. Крахмалева³, Л.П. Крахмалева³,
Є.В. Костюченко²

Київський національний університет імені Тараса Шевченка¹, м. Київ
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця², м. Київ
Національний інститут раку³, м. Київ

У всьому світі рак грудної залози (РГЗ) є найбільш поширеним раком у жінок. Показники захворюваності в усьому світі коливаються від 19,3 на 100 тис. жінок у Східній Африці до 89,7 у Західній Європі (ВОЗ, 2017). Щорічно в світі від РГЗ реєструється близько півмільйона смертей, що робить цю хворобу найпоширенішою причиною жіночої смерті від раку як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [3, 10].

Хоча в останнє десятиліття досягнуто значних успіхів у дослідженні та лікуванні РГЗ, залишаються значні прогалини у запровадженні цих досягнень у повсякденну практику. Найчастіше органозберігаюче оперативне лікування з променевою терапією є оптимальним вибором хірурга, оскільки забезпечує подібні результати зрівнянні з мастектомією [17, 29]. Клінічні засоби прийняття рішень для підтримки індивідуалізованого лікування можуть впливати на вибір втручання [4]. Проте, у значної кількості пацієнтів для досягнення покращеної загальної виживаності на ранній стадії РГЗ виконується мастектомія, оскільки залишається невловимим індивідуальний ризик рецидиву хвороби та чутливості до втручання. Огляд останніх досліджень показав, що більший відступ від краю резекції при інвазивній злоякісній пухлині не сприяє зниженню частоти місцевого рецидиву [25]. Деякі вчені мають подібні погляди, які свідчать – наявні докази не підтверджують, що більш широкі хірургічні межі без раку знижують ризик місцевого рецидиву після лампектомії при інвазивному РГЗ [24].

Незважаючи на переконливі докази переваг органозберігаючої хірургії грудної залози (BCS, breast-conserving surgery), більшість жінок продовжує обирати мастектомію [4, 12]. Широке впровадження біопсії сигнального лімфовузла (SLNB, sentinel lymph node biopsy) істотно зменшує відсоток післяопераційних ускладнень, в тому числі лімфостаз верхньої кінцівки [21].

Свенсон і Ринггард встановили, що видалення додаткової тканини погіршує естетичний результат, тоді як знаходження позитивного краю резекції не обов'язково є достовірним показником раку, що залишається [14].

Тим не менше, адекватність визначення гістологічної чистоти резекції є необхідною складовою BCS [14]. Край резекції, який хірург приймає як «чистий» для хірургічного втручання, широко варіює [15, 25, 30]. Морфологи не мають консенсусу щодо відступу від видимого краю пухлини для досягнення чистоти країв резекції і це призводить до значних відмінностей у клінічній практиці [3].

Персоналізація лікування дозволяє уникнути радіаційно-індукованої токсичності на пізніших стадіях [8]. Використовуючи вибірку, що включала 16643 пацієнтів I і II стадії РГЗ, продемонстровано, що предиктори BCS часто не відповідають тим, які пропонуються у протоколі [12]. Відмова від практики звичайних хірургічних меж або інших довільних меж може значно зменшити витрати на охорону здоров'я, а також одночасно поліпшити косметичні результати BCS [28].

Необхідність об'єктивної та конкретної інформації для прийняття рішень для пацієнта широко представлена в публікаціях [7, 20]. Наша робота представляє собою «тераностичний» інструмент [19], підхід, який ніколи раніше не досліджувався, що дозволяє хірургам визначати оптимальні обсяги видалення тканини грудної залози. Крім того, доведена ефективність маммографічного скринінгу у зниженні смертності від раку грудної залози [2, 5, 6, 9, 26, 27, 29].

Матеріал та методи дослідження

У дослідження включено 74 пацієнтки з I-III стадіями раку грудної залози, що лікувались

у відділенні пухлин грудної залози та її реконструктивної хірургії Національного інституту раку. Класифікація поширення пухлин проводилась згідно рекомендацій Американського об'єднаного комітету з раку.

Маммографія виконувалась в двох проекціях (краніо-каудальній та сагітальній), оцінювалися наступні рентгенологічні характеристики:

локалізація пухлини за квадрантами (верхньо-зовнішній, верхньо-внутрішній, нижньо-внутрішній, нижньо-зовнішній, варіанти на межі двох квадрантів або розташування пухлини по всій молочній залозі);

форма пухлини (кругла, неправильна, поліморфна);

контури пухлини (бугристі, тяжисті, дрібнозубчасті, поліциклічні);

чіткість контурів пухлини (чіткі, нечіткі);

структура пухлини (однорідна, неоднорідна);

вираженість інфільтративного росту (локальний, маловиражений, помірновиражений, сильновиражений, відсутній);

наявність набряку;

наявність симптомів втягування соска;

наявність «доріжки» до соска;

наявність симптомів інвазії пухлини у великий грудний м'яз;

мамографічна щільність грудної залози (вузловий фіброаденоматоз, дифузний фіброаденоматоз, відсутній);

коефіцієнт ураження грудної залози – розмір пухлини відносно об'єму грудної залози.

Вказані вище ознаки враховувалися як фактори, які збільшують розмір ураженої паренхіми грудної залози, що необхідно видалити під час оперативного втручання.

Математичною основою розрахунку коефіцієнту ураження виступали дані маммографічного обстеження в результаті якого були отримані такі вимірювання:

Для пухлини: обчислення обсягу тканин, що підлягали видаленню виконувалось наступним чином: на маммограмі проводили дві умовні прями лінії від сосково-ареолярного комплексу до великого грудного м'язу по латеральному та медіальному «видимому» краю пухлини (краніо-каудальна проекція) – CC ; верхньому та нижньому краю пухлини (сагітальна проекція) – S .

Для грудної залози: обчислення обсягу базувалося на трьох вимірах, саме: CC , S та H – висота грудної залози.

На першому етапі розраховувався об'єм грудної залози за формулою еліпсоїду, який потім був

скорегований на 2, тобто ми отримали об'єм напівеліпсоїду:

$$V_{mg} = \left[\frac{4}{3} \pi (CC/2 \cdot S/2 \cdot H) \right] / 2 \quad (1);$$

На другому етапі визначали обсяг тканин, що видалялись за формулою еліпсоїду двома способами:

а) за більшими напіввісьями: $\max \{CC, S\}$; якщо $CC > S$, тоді ;

$$V_{Tum} = \frac{4}{3} \pi \left((CC/2)^2 \cdot S \right) \quad (2)$$

якщо $CC < S$, тоді ;

$$V_{Tum} = \frac{4}{3} \pi \left((S/2)^2 \cdot CC \right) \quad (3)$$

б) за меншими напіввісьями: $\min \{CC, S\}$. Для розрахунків будуть використовуватися формули (2), (3).

Умови використання цих двох підходів полягають у наступному: якщо коефіцієнт ураження за більшими напіввісьями перевищує 100 %, тоді слід використати розрахунок коефіцієнта за меншими напіввісьями. У випадку, коли це не призводить до бажаного результату, значення коефіцієнта обмежується 100 %.

На третьому етапі визначався коефіцієнт ураження грудної залози за формулою:

$$K_{ураж} = \frac{V_{Tum}}{V_{ГЗ}} \times 100\% . \quad (4)$$

На останньому кроці було побудовано модель, що надасть можливість визначити обсяг оперативного втручання на етапі діагностики. В основу побудови моделі було обрано пробіт регресію, яка базується на стандартному нормальному розподілі, оскільки більшість факторів, що перевірялись, є бінарними [24]. Крім того, областю значень функції, що описуватиме модель має бути відрізок $[0, 1]$:

$$P(Y=1 | X) = \Phi(X^T \beta), \quad (5)$$

де P – це ймовірність; Y – залежна змінна, що визначає тип операції є дискретною та набуває лише двох значень: 0, що відповідає типу операції «мастектомії», та 1, що відповідає типу операції «BCS»; X – предиктори моделі (фактори); Φ – функція кумулятивного розподілу стандартного нормального розподілу; параметри β оцінюються методом максимальної правдоподібності [1, 13, 22]. Залежна змінна є дискретною та набуває лише двох значень (є бінарної) – 0, що відповідає типу операції «мастектомії» та 1, що відповідає типу операції «BCS».

Для збільшення стійкості результатів підбору побудова моделі була здійснена декількома автоматичними методами вибору факторів, що не випадково впливають на залежну змінну – методом покрокового включення факторів, методом покрокового вибору факторів та методом покрокового виключення [11]. На кожному з етапів **методу покрокового включення факторів** здійснюється наступний набір дій:

фактори перевіряються на здатність до входу за їх рівнями значимості згідно критерії Хі-квадрат;

найбільш істотні фактори включаються до моделі;

для новоствореної моделі здійснюється перевірка глобальної гіпотези вектора коефіцієнтів **ВЕТА=0**;

у разі успішної перевірки глобальної гіпотези, здійснюється перехід до тестування факторів, що не увійшли в модель на даному чи попередніх етапах [18].

Метод завершує свою дію на етапі, коли серед факторів, що залишились, не існує таких, що мають менший, або такий самий рівень наперед заданої значимості.

Метод покрокового вибору факторів є розширенням методу покрокового включення факторів за єдиною відмінністю – під час роботи методу покрокового вибору, фактори, що увійшли в модель, не обов'язково залишаються в ній [18]. Після одного етапу включення можуть наступати декілька етапів виключення. Метод завершує своє виконання у випадку, якщо не існує факторів, що за своїми рівнями значимості можуть бути включеними, або є, якщо модель на даному кроці співпадає з моделлю попереднього кроку.

Метод покрокового виключення факторів є оберненою копією методу покрокового включення

факторів, під час якого всі фактори, що тестуються, утворюють модель на першому етап [18]. На наступних етапах найменш значимі фактори почергово виключаються. Метод завершує свою дію, коли в моделі не існує факторів, що підлягають виключенню згідно наперед заданого рівня значимості.

Всі ці методи широко використовуються в задачах підбору n значимих з m доступних факторів [11, 16, 18]. В усіх випадках рівень значимості для включення/виключення фактору в/з моделі було наперед задано та фіксовано під час усіх ітерацій – 0.3 для включення фактору в модель та 0.15 для того, щоб залишити фактор у моделі. Результат залежної змінної, який моделювався, у всіх випадках дорівнював «1», що відповідає типу операції «квадрант». Перевірка глобальної гіпотези **ВЕТА=0** показала, що модель має право на існування згідно всіх 3 методів, що були використані.

Результати та їх обговорення

Для перевірки адекватності запропонованого підходу до визначення ступеню ураження грудної залози було здійснено аналіз варіації коефіцієнта ураження залежно від стадії захворювання (рис.1). За результатами аналізу було встановлено, що коефіцієнт ураження зростає зі зростанням стадії захворювання (стадія) (p -value = 0.06) (табл. 1).

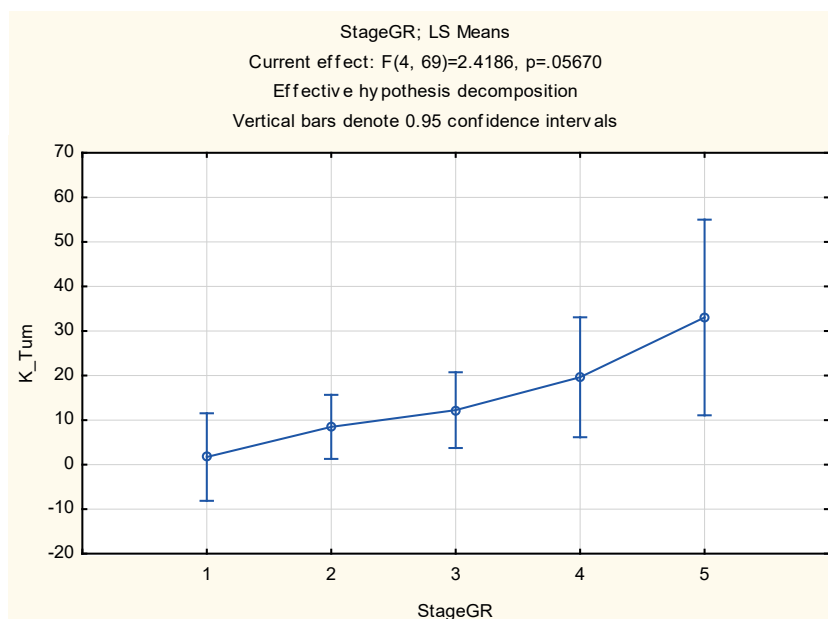
У свою чергу, за результатами побудови таблиці співзалежності виявлено, що стадія захворювання не випадково визначає вид операції при $p=0.0278$ (табл. 2). Так, зі збільшенням стадії захворювання питома частка мастектомій зростає. Якщо на I стадії захворювання серед всіх операцій на частку мастектомій припадало тільки 20 % всіх операцій, то на ІА стадії вже 57 %, а на ІБ цей відсоток становив вже 75 %. Що стосується

Таблиця 1.

Результати аналізу варіації коефіцієнту ураження грудної залози за стадіями захворювання.

Стадія	Чисельність груп	Коефіцієнт ураження, %	Стандартна похибка, п.п.	-95%	+95%
I	15	1.71	4.93	-8.12	11.53
ІА	28	8.48	3.60	1.28	15.67
ІБ	20	12.23	4.27	3.72	20.74
ІІА	8	19.61	6.74	6.16	33.07
ІІБ, ІІС	3	33.04	11.01	11.07	55.01
В цілому	74	10.32	2.30	17.05	23.63

Примітка: Всі значення істотні з рівнем ($p < 0.01$).



Середній коефіцієнт ураження за стадіями захворювання за результатами лінійної моделі.

III стадії (група 4 та 5), то більш низький відсоток мастектомій (але це все одно більше половини) порівняно з другою стадією можна пояснити меншою кількістю спостережень.

Таблиця 2.

Розподіл за видом операції залежно від стадії захворювання.

Стадія	BCS	Мастектомія	Разом
I	12	3	15
IIA	13	15	28
IIB	5	15	20
IIIA	4	4	8
IIIB, IIIC	0	3	3
Total	34	40	74

Відповідно до концепції прийнято вважати, якщо обсяг тканин грудної залози, що підлягають видаленню, не перевищує 25 % обсягу залози, виконується органозберігаюча операція на залозі, за необхідності з корекцією форми або розміру контрлатеральної грудної залози. І навпаки, якщо обсяг тканин грудної залози, що підлягає видаленню, перевищує 25 %, тоді слід виконувати мастектомію з одномоментною реконструкцією грудної залози аутологічними або алломатеріалами за бажанням пацієнта. Можна перевірити цю гіпотезу за наявними даними.

За результатами перевірки встановлено, що цей відсоток не є обґрунтованим ($p=0.1226$). Так, результати перевірки показали, що розбіжності

між групами за коефіцієнтом ураження є випадковими (табл. 3), а це означає, що встановлений відсоток не є коректним з точки зору визначення обсягів хірургічного втручання.

Таблиця 3.

Розподіл за видом операції залежно від ступеня ураження грудної залози.

Відсоток ураженої залози	BCS	Мастектомія	Разом
<25%	32	35	67
>25%	1	6	7
Total	33	41	74

Але постає питання щодо необхідності врахування решти факторів, які також можуть впливати на обсяг операцій. Як було зазначено вище, маммографія надає низку рентгенологічних характеристик, які можуть впливати на обсяг хірургічного втручання. Тому, в рамках дослідження було проведено тестування на наявність розбіжностей між видами оперативного втручання залежно від факторів. Результати представлені в таблиці 4.

Таким чином, за результатами аналізу виявилося тільки два фактори, крім стадії, що була описана вище, які не випадково визначають вид операційного втручання, а саме: а) наявність симптомів втягування соска ($p=0.004$), так, як бачимо з таблиці 5, за відсутністю втягування

Таблиця 4.

Результати перевірки на істотність факторів, які визначають обсяги оперативного втручання.

Фактори	Результати тесту (p-value)	
	Pearson Chi-square	Fisher exact, two-tailed
0) стадія захворювання*	12.55 (0.01)	x
1) локалізація пухлини за квадрантами	8.04 (0.53)	x
2) форма пухлини	1.81 (0.40)	x
3) контури пухлини	6.332 (0.28)	x
4) чіткість контурів пухлини	3.491 (0.32)	x
5) структура пухлини	0.04 (0.83)	(0.99)
6) вираженість інфільтративного росту	9.908 (0.07)	x
7) наявність набряку	2.45 (0.11)	(0.20)
8) наявність симптомів втягування соска*	8.210 (0.004)	(0.01)
9) наявність «доріжки» до соска*	10.55 (0.001)	(0.022)
10) наявність симптомів інвазії пухлини у великий грудний м'яз	0.104 (0.94)	(0.93)
11) мамографічна щільність грудної залози	0.235 (0.89)	x

Примітка: *- істотні фактори $p < 0.05$.

соска необхідність проведення BCS в 10.7 рази вище за мастектомію; б) наявність «доріжки» до соска ($p=0.001$) – наявність «доріжки» в 4,3 рази частіше визначає необхідність проведення мастектомії (табл. 6).

Таблиця 5.

Розподіл за видом операції залежно від симптому втягування соска.

Втягування соска	BCS	Мастектомія	Разом
Відсутнє	32	24	56
Наявне	2	16	18
Разом	34	40	74

Таблиця 6.

Розподіл за видом операції залежно від симптому «доріжки» до соска.

Наявність «доріжки» до соска	BCS	Мастектомія	Разом
Відсутня	23	13	36
Наявна	11	27	38
Разом	34	40	74

Результати проведеного дослідження є основою для побудови моделі, яка дасть можливість прогнозувати обсяги оперативного втручання на етапі діагностики.

Дебати щодо оптимальних стратегій лікування та індивідуального ризику рецидиву РГЗ

вимагають об'єктивного критерію прийняття рішень. Ми спробували розробити підхід, що визначає оптимальний обсяг хірургічного втручання з дотриманням чистоти країв резекції при виконанні BCS.

Підхід, розглянутий в даній роботі, орієнтований, в першу чергу, на те, щоб мати можливість на етапі діагностики визначитися з обсягами оперативного втручання. Успішність лікування треба розглядати з двох боків. З одного боку, це онкологічна ефективність самого лікування, а з іншого – якість життя, яке забезпечує це лікування в подальшому. Проведення онкопластичної або реконструктивної операції грудної залози забезпечує належну якість життя пацієнта. А різні обсяги оперативного втручання передбачають і різну підготовку до онкопластики та реконструкції залежно від того, яка буде виконана операція – мастектомія чи BCS.

У нашому дослідженні за даними мамографії 74 пацієнтів і операцій, які їм були проведені, ми спробували визначитися з тим, які з мамографічних ознак є визначальними. Крім того, був розроблений спеціальний коефіцієнт, який є кількісною характеристикою, і який корелював зі стадією захворювання, а значить він є, свого роду, індикатором, який допоможе на етапі діагностики визначитися з обсягами оперативного втручання.

Розроблений підхід поставив під сумнів загальноприйнятту концепцію про те, що, якщо

обсяг тканин грудної залози, що підлягають видаленню, не перевищує 25 % обсягу залози, виконується органозберігаюча операція, і навпаки, якщо перевищує 25 %, тоді слід виконувати мастектомію. Отже встановлення точного відсотка при плануванні обсягів оперативного втручання не є оптимальним.

Наступним кроком було розроблено модель, яка надасть можливість, використовуючи дані маммографічного обстеження і коефіцієнта ураження грудної залози в якості коваріати, достатньо ефективно визначати потенційні обсяги оперативного втручання, завчасно планувати одномоментні реконструктивні заходи, задля підвищення не тільки онкологічної ефективності лікування хворих на РГЗ, а й забезпечити належну якість життя хворим після проведення лікування, що, у свою чергу, знизить ризики виникнення рецидивів і підвищить виживаність жінок, хворих на РГЗ.

Для побудови такої моделі було використано наступні характеристики: стадія захворювання, наявність інфільтративного росту, наявність набряку, наявність «доріжки» до соска, наявність симптомів інвазії, форма пухлини, структура пухлини та коефіцієнт ураження.

Підсумовуючи результати підбору моделі трьома способами, можна стверджувати, що до фінальної моделі увійшли наступні фактори: стадія, наявність «доріжки» до соска та коефіцієнт ураження. Регресійні коефіцієнти для цих факторів представлено в таблиці 7.

Таблиця 7.
Результати probit регресійної моделі.

Фактор	Коефіцієнт	Критерій значимості
Стадія	-0.3474	0.0377
Наявність «доріжки» до соска	-0.9767	0.0039
Коефіцієнт ураження	-3.0643	0.1189
Коефіцієнт зсуву	1.4757	0.0018

Таким чином, остаточний вигляд моделі можна представити наступним чином:

Тип хірургічного втручання = $1.4757 - 0.3474 \times \text{стадія захворювання} - 0.9767 \times \text{наявність «доріжки» до соска} - 3.0643 \times \text{коефіцієнт ураження}$

Виходячи з даного рівняння, для будь-якого суб'єкта можна достатньо легко визначити про-

гнозну ймовірність на тип хірургічного втручання «BCS».

Прогнозна ймовірність буде дорівнювати:

$p(\text{«BCS»}) = F(1.4757 - 0.3474 \times \text{стадія захворювання} - 0.9767 \times \text{наявність «доріжки» до соска} - 3.0643 \times \text{коефіцієнт ураження})$

де F – функція розподілу ймовірності стандартного нормального розподілу.

На жаль, інтерпретація коефіцієнтів пробіт-регресії не є такою ж простою, як, наприклад, інтерпретація коефіцієнтів в лінійній регресії або ж в логіт-регресії. Збільшення ймовірності, пов'язаній зі збільшенням на одну одиницю в одному предикторі, залежить від значень інших предикторів та від початкового значення даного предиктора. Однак, все ж існують способи, якими можна інтерпретувати окремі коефіцієнти регресії. Так, наприклад, додатне значення коефіцієнту означає, що збільшення значення предиктора веде до збільшення прогнозованої ймовірності. Від'ємне значення коефіцієнту характеризує той факт, що збільшення значення предиктора веде до зменшення прогнозованої ймовірності. До того ж за значеннями коефіцієнтів регресії можна ранжувати предиктори за впливовістю: чим більше абсолютне значення коефіцієнту регресії, тим більші прогнозні властивості має фактор і тим більш впливовим він є.

Висновки

В рамках досліджень, що обговорюються в даній роботі, та за результатами побудованої моделі, можна зробити наступні висновки. Стадія, наявність «доріжки» до соска та збільшення коефіцієнта ураження зменшують прогнозу ймовірність виконання органозберігаючої операції. Найбільш визначальним для прогнозування виявився коефіцієнт ураження, розроблений в даній роботі (значення коефіцієнту (-3,86)), наступним за впливовістю є фактор «доріжка» до соска (-0,959) і останнім за впливовістю на прогнозу ймовірність типу оперативного втручання іде стадія захворювання (-0,262).

Література

1. A Generalization of the Probit and Logit Methods for Dose Response Curves / Ross L. Prentice // *Biometrics*, 1976. – Vol. 32. – No. 4. – P. 761-768.

2. Analysis of trends and factors in breast multiple primary malignant neoplasms / I. Motuzyuk, O. Sydorhuk, N. Kovtun [et al.] // *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 2018. – Vol. 12. – P. 1–9.
3. Attaining Negative Margins in Breast-Conservation Operations: Is There a Consensus among Breast Surgeons? / S.L. Blair, K. Thompson, J. Rococco, [et al.] // *Journal of American College of Surgeons*, 2009. – Vol. 209(5). – P. 608-613.
4. Breast cancer patients' treatment expectations after exposure to the decision aid program adjuvant online: the influence of numeracy / I.M. Lipkus, E. Peters, G. Kimmick // *Med Decision Making*, 2010. – Vol. 30. – P. 464–473.
5. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40–49 years / F. Meeting // *Int J Cancer*, 1996. – Vol. 68(6). – P. 693–699.
6. Cancer mortality in the 50–69 year age group before and after screening / S. Duffy, L. Tabar, A. Olsen [et al.] // *J Med Screen*, 2010. – Vol. 17(3). – P. 159–160.
7. Consensus conference on breast conservation / G.F. Schwartz, U. Veronesi, K.B. Clough, [et al.] // *J Am Coll Surg.*, 2006. – Vol. 203. – P. 198–207.
8. Differential contextual responses of normal human breast epithelium to ionizing radiation in a mouse xenograft model / P.J. Coates, M.V. Appleyard, K. Murray, [et al.] // *Can Res*, 2010. – Vol. 70. – P. 9808–9815.
9. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden / T.H. Chen, S.H. Jonsson, P. Lenner // *Cancer*, 2007. – Vol. 109(11). – P. 2205–2212.
10. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 / GLOBOCAN // *Int J Cancer*, 2008. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
11. Exploratory subgroup analysis in clinical trials by model selection / Gerd K. Rosenkranz // *Biometrical Journal*. – Vol. 58, Issue 5. – P. 1007-1259.
12. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma / Morrow M, White J, Moughan J [et al.] // *Journal of clinical oncology*, 2001. – Vol. 19(8). – P. 2254-2262.
13. Implementation of statistical analysis in the clinical research of coeliac disease – use of probit and logit analysis / A. Pourhoseingholi, M.A. Pourhoseingholi, M. Rostami-Nejad // *East African Journal of Public Health*, 2010. – Vol. 7. – No. 2. – P. 168-170.
14. Margin width and local recurrence after breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ / E.E. Gregory, A.K. Turnbull, L.M. Arthur [et al.] // *EJSO*, 2017. – Vol. 43. – P. 2029-2035.
15. Margins! Margins. Margins? How important is margin status in breast-preserving therapy? / J. Dunst, K. Dellas // *Breast Care*, 2011. – Vol. 6. – P. 359–362.
16. Model selection in medical research: a simulation study comparing Bayesian model averaging and stepwise regression / A. Genell, S. Nemes, G. Steineck // *BMC Med Res Methodol*, 2010. – Vol. 10. – P. 108.
17. Neoadjuvant treatment of breast cancer / A.M. Thompson, S.L. Moulder-Thompson // *Ann Oncology*, 2012. – Suppl.10. – P. 231–236.
18. Nonparametric Variable Selection for Predictive Models and Subpopulations in Clinical Trials / J. Zhu, J. Xie // *J Biopharm Stat*, 2015. – Vol. 25(4). – P. 781–794.
19. Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions / R.G. Pleijhuis, M. Graafland, J.D. Vries [et al.] // *Ann Surg Oncol.*, 2009. – Vol. 16. – P. 2717–2730.
20. Positive margins: the challenge continues for breast surgeons / L. Jacobs // *Ann Surg Oncol.*, 2008. – Vol. 15. – P. 1271–1272.
21. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer / A. Fleissig, L.J. Fallowfield, C.I. Langridge // *Breast Cancer Res Treat*, 2006. – Vol. 95. – P. 279–293.
22. Relation between demographic factors and type of gastrointestinal cancer using probit and logit regression / A. Pourhoseingholi, M.A. Pourhoseingholi, M. Vahedi // *Asian Pac J Cancer Prev*, 2008. – Vol. 9(4). – P. 753-755.
23. Surgical margins in breast conservation / C. Chiappa, F. Rovera, D.A. Corben, [et al.] // *International Journal of Surgery*, 2013. – Vol. 11(S1). – P. S69–S72.
24. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer – bigger is not better / M. Morrow, J.R. Harris, J.S. Schnitt // *The New England Journal of Medicine*, 2012. – Vol. 367(1). – P. 79-82.
25. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy / S.E. Singletary // *The American Journal of Surgery*, 2002. – Vol. 184. – P. 383-393.
26. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality dur-

ing 3 decades / L. Tabar, B. Vitak, TH-H. Chen [et al.] // Radiology, 2011. – Vol. 260(3). – P. 658–663.

27. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review / Screening IUPoBC // Lancet, 2012. – Vol. 380(9855). – P. 1778–1786.

28. The optimal extent of resection for patients with stages I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiotherapy / Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, [et al.] // Ann Surg., 1991. – Vol. 214. – P. 200-204.

29. Time trends and regional differences in registration, stage distribution, surgical management and survival of breast cancer in Denmark / A. Jensen, M. Ewertz, S. Cold // Eur J Cancer, 2003. – Vol. 39(12). – P. 1783–1793.

30. What is an Adequate Margin for Breast-Conserving Surgery? Surgeon Attitudes and Correlates / M. Azu, P. Abrahamse, S.J. Katz [et al.] // Ann Surg Oncol., 2010. – Vol. 17(2). – P. 558–563.

31. Патент на корисну модель 52599 Спосіб вибору реконструктивно-відновлювального та пластичного оперативного втручання у хворих на рак молочної залози. Щепотін І.Б., Мотузюк І.М., Сидорчук О.І., Смоланка І.І. (Україна). – № 2010 06079; Заяв. 20.05.2010; Опубл. 25.08.10. Бюл.№16

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИДУ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДАНИМИ МАММОГРАФІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

*Н.В. Ковтун, І.М. Мотузюк,
Р.О. Ганжа, О.І. Сидорчук,
А.С. Крахмалева, Л.П. Крахмалева,
Є.В. Костюченко*

Підхід, розглянутий в даній роботі, орієнтований на визначення обсягу оперативного втручання на етапі діагностики. Це особливо важливо, коли ми розглядаємо захворювання жінок на рак грудної залози (РГЗ). Оскільки мова іде не тільки про успішність боротьби з даним захворюванням і подоланням цього недугу, а й про збереження якості життя жінки після лікування.

Враховуючи проблему лікування хворих на РГЗ надзвичайно важливим є визначення критеріїв об'єктивного вибору обсягу оперативного лікування на етапі діагностики. Дані критерії мають забезпечити як радикальність оперативного

втручання, так і збереження естетично прийнятних форм і розмірів грудних залоз.

В дослідження було включено 74 пацієнтки на РГЗ, яким виконувалось маммографічне дослідження, планувався обсяг оперативного втручання, виконувалась операція та порівнювались обсяги оперативного втручання що планувались з фактичними (R0 резекція). На підставі отриманих даних ми визначились з тим, які з маммографічних ознак є провідними. Крім того, був розроблений спеціальний коефіцієнт, який є кількісною характеристикою, і який виявився узгодженим зі стадією захворювання, а значить він є, свого роду, індикатором, який допоможе на етапі діагностики визначитися з обсягом оперативного втручання.

Маммографічне дослідження не є методом кількісного визначення обсягу ураженої паренхіми грудної залози. Традиційно вважається, що якщо обсяг тканин, що підлягають видаленню, не перевищує 25% (квадранту) від обсягу грудної залози, то проводиться органозберігаюча операція (BCS), і навпаки, якщо перевищує 25%, тоді слід виконувати мастектомію [1]. Проте результатами нашого дослідження було доведено, що даний підхід не є оптимальним для визначення типу операції та потребував математичного визначення коефіцієнту ураження грудної залози.

Розроблений коефіцієнт абсолютно узгоджений з поширенням пухлинного процесу. Крім того, було створено базу для розробки статистичної моделі, що надає можливість прогнозувати обсяги оперативного втручання. Застосування такої моделі, що враховує характеристики пухлини і анатомічні особливості пацієнта, не тільки забезпечує інформацією в реальному часі, а й надає можливість прогнозувати обсяги оптимального хірургічного втручання при РГЗ.

Наступним кроком передбачалась розробка математичної моделі, яка надасть можливість, використовуючи дані маммографічного обстеження і коефіцієнта ураження грудної залози в якості коваріати, достатньо ефективно визначати потенційні обсяги оперативного втручання. Це дасть змогу підвищити онкологічну ефективність лікування хворих на рак грудної залози, знизити ризики виникнення рецидивів і підвищити виживаність жінок хворих на рак грудної залози. Крім того адекватний вибір операції дозволить завчасно планувати одно-

моментні реконструктивні заходи для забезпечення належної якості життя хворим після проведення лікування.

Ключові слова: коефіцієнт ураження грудної залози, оптимальне хірургічне втручання, рак грудної залози, виживаність, модель пробіт регресії.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ МАММОГРАФИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

*Н.В. Ковтун, И.М. Мотузок,
Р.А. Ганжа, О.И. Сидорчук,
А.С. Крахмалева, Л.П. Крахмалева,
Е.В. Костюченко*

В работе был разработан показатель, который дает возможность прогнозировать объемы операционного вмешательства при раке молочной железы, защищая эстетическую ценность жизни женщин. Для вычисления коэффициента поражения было использовано 74 маммографических обследования и хирургические вмешательства женщин, которые проходили лечение. Методологический подход к определению тканевой массы, подлежащей иссечению, был продемонстрирован эмпирически. Традиционно считается, что если объем тканей, подлежащих удалению, не превышает 25% от объема грудной железы, то проводится хирургия, сохраняющая железу, однако по нашим результатам было доказано, что данный параметр не является надежным для определения типа операции. Поэтому был разработан коэффициент, согласующийся со стадией заболевания, и создана база для разработки статистической модели прогнозирования объемов оперативного вмешательства. Применение такой модели, учитывающей биологию опухоли и характеристики пациента, не только обеспечивает хирургов информацией в реальном времени, но и предоставляет возможность прогнозировать объемы оптимального хирургического вмешательства при раке молочной железы.

Ключевые слова: коэффициент поражения молочной железы, оптимальное хирургическое вмешательство, рак молочной железы, выживаемость, модель пробит регрессии.

FORECASTING THE VOLUME OF OPERATIONS FOR BREAST CANCER ACCORDING TO THE MAMMOGRAPHIC EXAMINATION

*N. Kovtun, I. Motuziuk, R. Ganzha,
O. Sydorчук, A. Krahmaleva, L. Krahmaleva,
Ye. Kostiuchenko*

Breast cancer is most common tumour diagnosis for women worldwide. Over the last almost 40 years widespread adoption of mammographic screening has established Breast Conserving Surgery (BCS) followed by irradiation as the most practised treatment of choice. However, in absence of tools to determine the optimal quantum of tissue to be excised the debate continues for achieving a balance between the effectiveness of surgical intervention and the later stage personalisation of treatment, and so, a wide variation in practice is a common phenomena globally. We attempt to introduce a definite measure that determines efficacy of BCS while protecting aesthetic value of life for women affected with breast cancer.

74 mammography examinations and the surgical interventions of those women underwent for the management of breast cancer were used to compute the coefficient of lesion. In first step the lesion and the mammary gland proper are measured applying geometry. In the second step volume of tissue mass to be removed was calculated taking into account the measures from the 1st step and we present the coefficient of lesion mathematically. We empirically illustrated our methodological approach for determining the tissue mass to be excised.

Conventionally, it is assumed that if the volume of tissues to be removed does not exceed 25 % of the volume of the mammary gland, a Breast-conserving surgery (BCS), is performed, however, our empirical illustration demonstrated that the established decision making parameter is not tenable for determining the extent / type of surgery undertaken.

We have developed a coefficient aligned with the stage of the carcinoma and founded the base for developing a statistical (mathematical) model. Application of such a model accommodating tumor biology and patient characteristics shall not only provide intraoperative real time information to surgeons but also predict the prognosis of optimal surgical intervention of breast cancer.

Key words: coefficient of lesion for mammary gland, optimum surgical intervention, breast cancer, survival, probit regression model.

Polymorbidity and heterogeneity of intact bone tissue in patients with malignant and metastatic bone tumors

N.K. Ternovoy¹, O.V. Drobotun¹,
N.N. Kolotilov²

R.E. Kavetsky Institute
of Experimental Pathology, Oncology
and Radiobiology NAS of Ukraine¹, Kyiv
Institute of Nuclear Medicine
and Radiation Diagnostics NAMS
of Ukraine², Kyiv

The classical therapeutic minimally invasive concept of onco-orthopedics (the urgent task of which is to preserve the bone that is affected by the tumor process) is based on medical imaging data, endoprosthetics (the advantage of endoprosthetics is the simultaneous resection of the bone affected by the tumor and early restoration of supporting ability and function of the operated limb [9]), bone grafting and has available and cost-effective resources to increase the treatment effectiveness.

In particular, the treatment of concomitant diseases in patients with malignant and metastatic tumors (for example, stomach cancer, pancreatic cancer) is an important factor in increasing their survival and life quality. This aspect practically doesn't comprise onco-orthopedics [1, 6, 12, 15, 16].

Medicine is moving from the epoch of "one chronic disease" to the epoch of "polymorbid medicine" [13]. The term "comorbidity" (from Latin *co* – together, *morbus* – disease) was introduced in 1970 by Professor A. Feinstein (in the process of studying the prospects of cancer treatment in patients with concomitant chronic diseases: coronary heart disease, cerebral arteriosclerosis, pulmonary dysfunction), who understood this as additional clinical conditions that already exist or have arisen against the background of the current disease and are always different from it [14]. Synonyms of the term: multimorbidity, polymorbidity (discussion on the different semantics interpretation of these terms continues today), multifactorial diseases, polyopathy, comorbidity, polyopathy, double diagnosis, pluripathology [1, 8]. The coexistence of several diseases in one patient in the domestic literature is described as "combined", "concomitant", "associated" diseases or conditions.

Comorbidity is the coexistence of two and/or more diseases in one patient, pathogenetically and genetically interconnected.

Principal clarification of the term [17]: comorbidity is the combination in one patient of two or more

chronic diseases, pathogenetically interconnected or coinciding in time in one patient, regardless the activity of each of them. There are 3 known forms of human comorbidity: direct comorbidity (syntropy), reverse comorbidity (dystropy) and comorbidity between multifactorial (complex) diseases and Mendelian (monogenic) diseases.

Multimorbidity is a combination of several chronic diseases of various genesis in one patient [5].

Polymorbidity is the presence of several simultaneous diseases (genetically or pathogenetically related or unrelated to one another) in one person in different stages and phases of their development. The division of polymorbidity into multimorbidity and comorbidity very often is only conditional.

Polymorbidity is a broad concept. The relationship of several diseases can be represented by such options: one disease may be the cause of another disease; two diseases may have common risk factors or common pathogenesis mechanisms; two diseases may not have a causal relationship or have only a weak association [19]; one disease can be caused by iatrogenic factors that may be caused by another disease [18].

Polymorbidity is accompanied by higher mortality rates, higher disability rates, side effects of treatment, increased use of the patient's body resources, lower quality of life [11].

Comorbidity, to some extent, affects the entire "trajectory" of the tumor process, starting from the moment of predisposition formation up to the diagnosis is established, treatment is prescribed and further monitoring is carried out [15]. So, for example, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is described as a part of systemic inflammatory syndrome and is associated with lung cancer, osteoporosis, atherosclerosis progression, and chronic kidney disease (CKD) [8]. **The purpose of the article** is to demonstrate the association of polymorbidity and intact bone tissues' heterogeneity in patients with malignant and metastatic bone tumors.

Material and Investigation Methods

The main group consisted of 63 patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors (table 1): 33 (52.4%) men and 30 women (47.6%) aged 25 to 75 years (mean age 51.8 ± 1.5 months). Benign tumors were found in 8 (50.1 %) men and 8 (50.0 %) women, malignant tumors – in 13 (52.0 %) men and 12 (48.0 %) women, metastatic bone lesions – in 12 (54.5%) men and 10 (45.5 %) women. 37 patients of the control group were investigated for suspected bones tumor lesions on a multispiral tomograph, but the diagnosis was not confirmed: 20 (54 %) men and 17 (46%) women aged 26-75 years, average age 51.7 ± 1.5 months All patients gave informed consent for participation in the study.

Table 1.
Distribution of patients by clinical diagnoses (n = 63).

Clinical diagnosis	abs	%
Benign tumors	16	25,4
Malignant tumors	25	39,7
Metastatic tumors	22	34,9

Histogram analysis of radiographic density (RGD) of the computed tomographic images' texture was carried out by a known method [2]. The heterogeneity coefficient K_1 was calculated by the described method [9]. The scale "homogeneity → heterogeneity" K_1 corresponds to 0.00 → 1.00.

The investigation design did not include the study of the diseases' pathogenetic relationships, and therefore we use the term **polymorbidity**. To assess the severity of polymorbidity in patients, the CIRS-G system (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) was applied. In the calculation, points corresponding to concomitant diseases are summerized, and also one point is added for every ten years of life when a patient exceeds forty years (that is, 50 years – 1 point, 60 years – 2 points, etc.) [20].

According to the CIRS-G system, a separate summary assessment of the state of each of the organ systems is carried out: "0" corresponds to the absence of diseases

of the selected system; "1" – a slight deviation from the norm or past diseases; "2" – diseases requiring the drug therapy; "3" – a disease that caused disability; "4" – severe organ failure requiring emergency treatment.

The CIRS-G system evaluates polymorbidity by the sum of points, which can vary from 0 to 56, taking into account the age of the patient. According to its developers, maximum results are not compatible with the lives of the patients. Statistical processing of quantitative indicators was carried out with the package "Microsoft® Excel 97".

Results and their discussion

Polymorbidity assessment in persons of the control group and patients with benign, primary malignant and metastatic bone tumors is presented in table 2.

Only 4 (25.0 %) of the 16 patients with benign tumors needed drug therapy for concomitant diseases (arterial hypertension, arthrosis, arthritis, diabetes mellitus 2, cholecystitis).

8 (32 %) of 25 patients with malignant tumors and continuous drug therapy for peptic ulcer, hypertension, chronic venous insufficiency, osteoporosis, consequences of myocardial infarction and ischemic stroke needed, and in 6 (24 %) patients the concomitant diseases (myocardial infarction and ischemic stroke) caused disability.

9 (40.9 %) of 22 patients with bone metastases of prostate, breast, lung and kidney cancer, required drug therapy for concomitant diseases (coronary atherosclerosis, coronary heart disease, CKD, COPD, arthrosis, arthritis, diabetes mellitus 2), 13 patients (59.1 %) the concomitant diseases (myocardial infarction and ischemic stroke) caused disability.

For comparison: more often concomitant diseases are characteristic for malignant tumors of the lungs (58 %), kidneys (54 %), stomach (53 %), bladder (53 %) and prostate gland (51 %) [1, 8].

The measurement results of the quantitative characteristics of intact bone tissue on the affected side 3-4 cm from the tumor site are summarized in table 3.

Table 2.
Polymorbidity assessment of patients according to the CIRS-G system.

Group	Quant.	Polimorbidity, points				
		0	1	2	3	4
Control group	37	15/40,5	22/59,5	–	–	–
Benign tumors	16	6/37,5	6/37,5	4/25,0	–	–
Malignant tumors	25	4/16,0	7/28,0	8/32,0	6/24,0	–
Metastatic tumors	22	–	–	9/40,9	13/59,1	–

Table 3.
Bone texture indicators.

№	Polomorbidity, level	RGD, HU		C1	
		spongy	compact	spongy	compact
		1	2	3	4
Control group					
1	0 – 1	319±16	1381±45	0,415±0,012	0,309±0,010
Benign tumors					
2	0 – 1	312±11 P ₁₁₂ >0,05	1175±26 P ₂₁₂ >0,05	0,436±0,010 P ₃₁₂ >0,05	0,367±0,011 P ₄₁₂ <0,02
3	2	297±15 P ₁₁₃ >0,05	923±31 P ₂₁₃ <0,01	0,484±0,012 P ₃₁₃ <0,05	0,401±0,012 P ₄₁₃ <0,02
Malignant tumors					
4	0 – 1	278±10 P ₁₁₄ >0,05	993±21 P ₂₁₄ <0,01	0,542±0,011 P ₃₁₄ <0,01	0,443±0,011 P ₄₁₄ <0,01
5	2 – 3	223±14 P ₁₁₅ <0,01	790±33 P ₂₁₅ <0,01	0,597±0,016 P ₃₁₅ <0,01	0,481±0,013 P ₄₁₅ <0,01
Metastatic tumors					
6	2 – 3	204±16 P ₁₁₆ <0,01	784±34 P ₂₁₆ <0,01	0,626±0,015 P ₃₁₆ <0,01	0,533±0,016 P ₄₁₆ <0,01

In benign tumors, polymorbidity of level 0-1 does not affect the RGD of bone tissues, level 2 is associated with reliably reduced RGD of only compact tissue (compared with the control group). At the same time, K₁ was reliably increased with polymorbidity level 0-1 in compact tissue, level 2 – in spongy and compact tissues (compared with the control group).

In malignant tumors, polymorbidity of the level 0-1 is associated with reliably reduced RGD of only compact tissue (compared with the control group) and an increase in the texture heterogeneity of compact and spongy tissue according to the values of C₁ (compared with the control group), level 2-3 – with reliably reduced RGD of compact and spongy tissue and an increase in the heterogeneity of their texture according to C₁ values (compared with the control group).

In metastatic bone tumors, polymorbidity of level 2-3 is associated with reliably reduced RGD of compact and spongy tissue and an increase in the heterogeneity of their texture according to K₁ values (compared with the control group).

In the symmetrical skeleton zones, the indicators (RGD and heterogeneity) of the bone tissue texture in order of magnitude corresponded to the ones we described earlier [9].

The texture heterogeneity of computed tomographic images of malignant and metastatic tumors is characteristic practically for tumors of all body tissues of any localization [3].

It is possible to interpret the detected phenomenon within the framework of the tumor field concept [4].

The effect of polymorbidity on physical characteristics, in particular, on RGD and heterogeneity of intact/conditionally intact tissues' texture in patients with malignant and metastatic bone tumors, has hardly been studied in oncorthopedics and radiology.

Conclusion

Concomitant diseases requiring drug therapy had 25 % of patients with benign bone tumors, 32 % of patients with malignant bone tumors, and 40.9 % of patients with metastatic bone tumors. 24.0 % of patients with malignant bone tumors and 59.1 % of patients with metastatic bone tumors had concomitant diseases that caused disability.

An increase in polymorbidity level is associated with a decrease in RGD and an increase in the texture heterogeneity of computed tomographic images of the spongy and compact bones (the pattern is reliable, P<0.01) in the series: practically healthy individuals, patients with benign tumors, patients with malignant tumors, patients with metastatic tumors .

The investigation was performed as part of the planned research work of the Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine “To study the diagnos-

tic images' heterogeneity in the differential diagnosis of malignancies" (state registration No. 0118 U003101).

The authors declare no conflict of interest.

Literature

1. Анкудинова С. А. Полиморбидные больные в онкологии / С. А. Анкудинова, С. К. Микабекова, А. В. Богданов // Вестник КРСУ. – 2013. – Т. 13. № 11. – С. 35-38.

2. Борисенко А. В. Дистрофически-деструктивные изменения пародонта больных генерализованным пародонтитом: гистографический анализ компьютерных номограмм / А. В. Борисенко, К. Е. Печковский, Н. Н. Колотилов // Современная стоматология. – 2003. – № 4. – С. 60-62.

3. Колотилов Н. Н. Гетерогенность компьютерно-томографических изображений опухолей: введение в проблему / Н.Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – №1. – С. 73-77.

4. Колотилов Н. Н. Неопределённость радиологической идентификации злокачественной опухоли / Н. Н. Колотилов, Т. А. Малышева // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – №4. – С. 76-82.

5. Лазебник Л. Б., Верткин А. Л., Конев Ю. В. Старение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство) / Лазебник Л. Б., Верткин А. Л., Конев Ю. В. – М.: Эксмо, 2014. 320 с.

6. Макулбекова С. К. Полиморбидность у онкологических больных: дисс. ... кандидата мед. наук: 14.01.12 / Макулбекова Сандугаш Керимбаевна; [Кыргызско-Российский Славянский университет], 2017. 184 с.

7. Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека / В. П. Пузырев // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 491-502.

8. Тарловская Е. И. Проблема полиморбидности – вызов современной медицине / Е. И. Тарловская // Терапия. – 2017. – № 12. – С. 4-14.

9. Текстуальный анализ компьютерно-томографических изображений костных тканей: гетерогенность как показатель остеоинтеграции (предварительное сообщение) / Н. К. Терновой, Н. Н. Колотилов, О. В. Дроботун [и др.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2019. – № 1. – С. 43-50.

10. Чазова И. Е. Коморбидность сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний: проблемы диагностики кардиотоксических эффектов химио- и лучевой терапии / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, А.Ю. Канторова // Терапевтический архив. – 2015. – № 9. – С. 4-10.

11. Чесникова А. И. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы / А. И. Чесникова, М. М. Батюшин, В. П. Терентьев // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22. – С. 432-440.

12. Aggerholm-Pedersen N. Comorbidity in adult bone sarcoma patients: a population-based cohort study / N. Aggerholm-Pedersen // Sarcoma. – 2014. – 690316. Access doi:10.1155/2014/690316

13. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and frontiers for integrated gerontological and clinical research / Fabbri E., Zoli M., Gonzalez-Freire M. [et al.] // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2015. – Vol. 16(8). – 640-647.

14. Feinstein A. R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease / A. R. Feinstein // J. Chron. Dis. – 1970. – Vol. 23. – P. 455-468.

15. Geraci J. M. Comorbid disease and cancer: the need for more relevant conceptual models in health services research / J. M. Geraci, C. P. Escalante, J. L. Freeman // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 7399-7404.

16. Gurney J. The impact of patient comorbidity on cancer stage at diagnosis / J. Gurney, D. Sarfati, J. Stanley // Br J Cancer. — 2015. — Vol. 113. — P. 1375-1380.

17. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity / H. C. Kraemer // Stat Med. – 1995. – Vol. 14. – P.721-723.

18. Le Reste J. Y. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature/ J. Y. Le Reste, P. Nabbe, B. Manceau // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2013. – Vol. 14. – P. 319-325.

19. McPhail S. M. Multimorbidity in chronic disease: impact on health care resources and costs / S. M. McPhail // Risk Manag. Healthc. Policy. – 2016. – Vol. 9. – 143-56.

20. Miller M. D. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale / M. D. Miller, C. F. Paradis, P. R. Houck // Psychiatry Research. – 1992. – V.41(3). – P. 237-248.

POLYORBIDITY AND HETEROGENEITY OF INTACT BONE TISSUE IN PATIENTS WITH MALIGNANT AND METASTATIC BONE TUMORS

N.K. Ternovoy, O.V. Drobotun, N.N. Kolotilov

Polymorbidity is the presence of several synchronically occurring diseases (genetically or pathogeneti-

cally related or unrelated) in one person at different stages and phases of their development, is accompanied by higher mortality rates, higher disability rates, treatment side effects, increased consumption of the patient's body resources, lower quality of life.

The purpose of the article is to demonstrate the association of polymorbidity and intact bone tissues' heterogeneity in patients with malignant and metastatic bone tumors.

Material and methods. 16 patients with benign bone tumors, 25 – with primary malignant bone tumors and 22 – with metastatic bone tumors were investigated with multispiral tomography scanner: 33 (52.4 %) men and 30 (47.6 %) women aged 25 to 75 years. The control group consisted of 37 patients with suspected tumor lesions of the bones, but the diagnosis was not confirmed. To assess polymorbidity in patients, the CIRS-G system was applied.

Conclusion. An increase in polymorbidity level is associated with a decrease in RGD and an increase in the texture heterogeneity of computed tomographic images of the spongy and compact bones (the pattern is reliable, $P < 0.01$) in the series: practically healthy individuals, patients with benign tumors, patients with malignant tumors, patients with metastatic tumors.

ПОЛІМОРБІДНІСТЬ І ГЕТЕРОГЕННІСТЬ КІСТКИ У ХВОРИХ ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ ТА МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ КІСТОК

М.К. Терновой, О.В. Дроботун, М.М. Колотилов

Поліморбідність – наявність декількох захворювань (пов'язаних або не пов'язаних між собою генетично або патогенетично), що синхронно протікають в одній людині в різних стадіях і фазах свого розвитку; супроводжується більш високими показниками смертності, більш високими показниками інвалідності, побічними ефектами лікування, підвищенням використання ресурсів організму хворого, більш низькою якістю життя.

Мета статті – показати асоціацію поліморбідності і гетерогенності кісткових тканин у хворих із злоякісними та метастатичними пухлинами кісток. **Матеріал і методи.** Обстежено на мультиспіральному томографі 16 хворих з доброякісними пухлинами кісток, 25 – з первинними злоякісними пухлинами кісток і 22 – з метастатичними пухлинами кісток: 33 (52,4 %) чоловіки і 30 жінок (47,6 %) у віці від 25 до 75 років. Контрольна група – 37 пацієнтів з підозрою на пухлинні ураження кісток, але діагноз не був підтверджений. Для оцінки

поліморбідності у хворих використовували систему CIRS-G.

Висновки. Збільшення рівня поліморбідності асоціюється зі зменшенням рентгеновської щільності і збільшенням гетерогенності текстури комп'ютерно-томографічних зображень губчастої і компактною кістки (закономірність достовірна, $P < 0,01$) в ряду: практично здорові особи, хворі з доброякісними пухлинами, хворі із злоякісними пухлинами, хворі з метастатичними пухлинами.

ПОЛИМОРБИДНОСТЬ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИНТАКТНЫХ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

Н.К. Терновой, О.В. Дроботун, Н.Н. Колотилов

Полиморбидность – наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний (связанных или не связанных между собой генетически или патогенетически) у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития, сопровождается более высокими показателями смертности, более высокими показателями инвалидности, побочными эффектами лечения, повышенным использованием ресурсов организма больного, более низким качеством жизни.

Цель статьи – показать ассоциацию полиморбидности и гетерогенности костных тканей у больных со злокачественными и метастатическими опухолями костей.

Материал и методы. Обследовано на мультиспиральном томографе 16 больных с доброкачественными опухолями костей, 25 – с первичными злокачественными опухолями костей и 22 – с метастатическими опухолями костей: 33 (52,4 %) мужчины и 30 женщин (47,6 %) в возрасте от 25 до 75 лет. Контрольная группа – 37 пациентов с подозрением на опухолевые поражения костей, но диагноз не был подтвержден. Для оценки полиморбидности у больных использовали систему CIRS-G.

Выводы. Увеличение уровня полиморбидности ассоциируется с уменьшением рентгеновской плотности и увеличением гетерогенности текстуры компьютерно-томографических изображений губчатой и компактной кости (закономерность достоверна, $P < 0,01$) в ряду: практически здоровые лица, больные с доброкачественными опухолями, больные со злокачественными опухолями, больные с метастатическими опухолями.

Сучасні можливості вивчення ехографічних проявів хвороби Вільсона у дітей

І.М. Дикан¹, Б.А.Тарасюк¹,
І.С. Лук'янова², В.Ф. Коробко¹,
В.В. Солодущенко¹, І.В. Андрущенко¹

ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»¹, м. Київ
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України»², м. Київ

Хвороба Вільсона (ХВ) є захворюванням з аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому мідь накопичується у тканинах організму. Захворювання названо на честь лікаря-невролога Самуеля Александра Кіннієра Вільсона (1878-1937), який описав клінічні прояви хвороби. У дитини ХВ може розвинути лише у тому випадку, коли вона успадкує ген хвороби від обох батьків. Причиною захворювання є мутація у гені протеїну *АТР7В*, що транспортує катіони міді. Відомо, що мідь всмоктується з шлунково-кишкового тракту та поступає до печінки. У гепатоцитах білок *АТР7В* зв'язує мідь з церулоплазміном (білок, який виводить мідь) і вивільняє його у кров, а також видаляє надлишок міді з жовчю. Обидві функції *АТР7В* порушуються при ХВ. Мідь накопичується у тканині печінки, церулоплазмін продовжує виділятися, але з нестачею міді (апоцерулоплазмін) швидко руйнується у кров'яному руслі. Коли міді у печінці стає більше, ніж білків, що її зв'язують, відбувається їх окисне пошкодження. Це призводить до запалення печінки, її фіброзу, а відтак – до формування цирозу. Також з печінки у кров'яне русло виділяється мідь, незв'язана з церулоплазміном. Ця вільна мідь осідає по всьому організму, окрім печінки, у нирках, очах (відкладення міді в десцеметовій мембрані ока призводить до формування кільця Кейзера-Флейшера) (рис.1) та головному мозку.

На вираженість клінічних проявів хвороби, як показали останні дослідження, впливає нещодавно описана генна мутація (HSD17B13: TA), яка обумовлює більш легкий перебіг ХВ, в той час як її відсутність пов'язана з найбільш важкими формами ХВ (блискавична форма) [4]. Частота, з якою

ХВ визначається у світі у різних регіонах, складає у середньому 1:30 000–1:100 000 1:30 000–1:100 000 [6].

Гепалентикулярна дегенерація (ХВ) починається у дитячому або молодому віці і характеризується хронічним прогресивним перебігом. У багатьох випадках появи симптомів ураження нервової системи передують вісцеральні розлади у вигляді порушення роботи печінки і шлунково-кишкових розладів (жовтяниця, біль у правому підбер'ї, диспептичні явища) та веде до івалідізації [1].

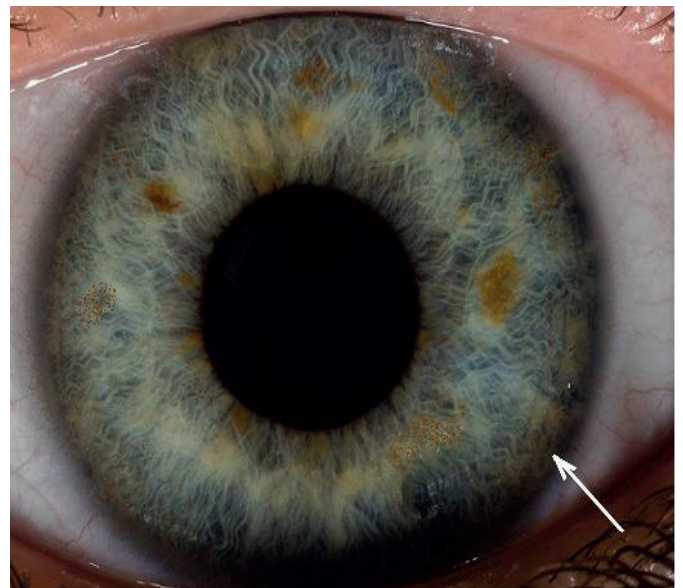


Рис. 1. Кільце Кейзера-Флейшера у дитини 13 років.

В педіатричній практиці основною інструментальною методикою діагностики у цієї категорії хворих є ультразвукове дослідження (УЗД). Неінвазивність, невелика вартість та значна інформативність УЗД обумовлює його широке застосування. Загально відомо, що УЗД дозволяє де-

тально вивчати структуру та васкуляризацію паренхіматозних органів, фіксувати наявність асцитичної рідини в черевній порожнині. Завдяки сучасним цифровим технологіям розширились можливості у візуалізації дрібних/тонких змін структури органів та у проведенні їх детального аналізу [3].

Метою цього дослідження є аналіз ехографічної структури печінки у дітей з хворобою Вільсона для визначення характерних акустичних змін у паренхімі, що мають вирішальне значення в плані диференційної діагностики та динамічного спостереження за лікуванням при дифузних захворюваннях.

Матеріал та методи дослідження

У дослідження включено 36 дітей з ХВ. З них 24 хлопчики та 12 дівчаток віком від 5 до 18 років, яким на основі клінічних проявів, результатів клініко-лабораторного та гістологічного дослідження біоптату печінки (6 пацієнтів) було встановлено діагноз хвороби Вільсона (табл. 1).

Таблиця 1.
Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з ХВ.

Симптом	Абс. % проявів
Гепатомегалія	36 (100)
Спленомегалія	14 (38.8)
Гіпербілірубінемія	8 (22,2)
Синдром цитолізу (підвищена показників АЛТ та АСТ)	33 (91.7)
Гіпоальбумінемія	7 (19.4)
Зниження рівня церулоплазміну (норма 22,0–61,1 мг/дл)	25 (69.4)
Підвищення добової екскреції міді у сечі (норма — 0.002-0.08мг/л)	13 (36.1)
Кільце Кайзера-Флейшера	12 (33.3)

Причому у 4 пацієнтів були прояви гострої печінкової недостатності. Всі пацієнти були оглянуті окулістом з використан-

ням щілинної лампи для визначення наявності кристалів міді у рогівці ока (кільце Кайзера-Флейшера рис. 1), а також дитячим психоневрологом (наявність ураження центральної нервової системи) [1]. Контрольна група представлена 19 пацієнтами без клініко-лабораторних ознак ураження печінки у віці від 5 до 13 років.

Усім дітям проводилося УЗД органів черевної порожнини за допомогою діагностичної системи експертного класу Toshiba Aplio 500 (конвексний датчик з частотою 5 МГц та лінійний датчик з частотою 10,0-14,0 МГц) згідно загальноприйнятого протоколу. Відмінністю було застосування лінійного високочастотного датчика для детального дослідження структури паренхіми (табл. 2).

Таблиця 2.
Ехографічна семіотика ХВ.

Ехографічні симптоми	Кількість пацієнтів
Гепатомегалія	34 (94)
Потовщення глісонової капсули (>1.5мм)	28 (77)
Звивистість/бугристість контуру	16(45)
Однорідне дифузне підвищення ехогенності паренхіми	21 (69)
Наявність гіпо/гіперехогенні вузликів	9 (25)
Спленомегалія	12 (33)
Асцит	4 (11)

В усіх спостереженнях була проведена ультразвукова еластографія печінки зсувної хвилі на приладі Ultima (Радмір) з вимірюванням жорсткості паренхіми печінки за загальноприйнятою методикою у 10 точках з наступним розрахунком середнього значення. Методика еластографії зсувної хвилі (SWE) використовує ультразвуковий тиск, що генерується датчиком та дозволяє стандартизувати силу стиснення. Вимірюється поперечна хвиля зсуву, що викликається ультразвуковим імпульсом. Поперечні хвилі швидко згасають і для їх оцінки відразу після генерування застосовується метод ультрашвидкої реєстрації рухів поперечних частинок. Виходячи з формулювання індексу Юнга, еластичність/жорсткість тканин може бути обчислена за

допомогою вимірювання швидкості зсуву поперечних хвиль. Кількісна інформація відображається в кПа.

Результати та їх обговорення

При скануванні печінки високочастотними датчиками визначено 3 типи ультразвукових зображень: гомогенне підвищення ехогенності (рис. 2); наявність гіперехогенних утворень діаметром 3-5 мм (рис. 3); сітчастий малюнок паренхіми з поодинокими гіпоехогенними утвореннями (рис. 4).

Варто зазначити, що у 4-х дітей, у котрих були ознаки гострої печінкової недостатності, окрім асцити зареєстровано набряк стінок жовчного міхура та стінок кишечника (рис. 5, 6, 7).

За результатами проведеної SWE у печінці в усіх випадках (36 пацієнтів) спостерігалися відхилення показників жорсткості (табл. 3).

Морфологічні зміни в тканині печінки мають вирішальне значення в плані діагностики та динамічного спостереження за лікуванням при дифузних захворюваннях. Слід зауважити, що саме визначення фіброзу та його ступеня є наріжним каменем дослідження. Оцінка стадії фіброзу була проведена за загально прийнятою шкалою METAVIR: відсутність фіброзу (F0), фіброз без утворення септ (F1), фіброз з поодинокими септами (F2), фіброз із множинними септами без цирозу (F3), фіброз з множинними септами з цирозом (F4).

Таблиця 3.

Показники результатів еластографії зсувної хвилі у дітей з ХВ.

Кількість пацієнтів	Середнє значення, кПа	Стадія фіброзу по METAVIR
19 (контрольна група)	4.6±0.39	F0
17	7.0±0.88	F1
13	8.9±0.63	F2
3	10.9±0.96	F3
3	18.8±1.1	F4

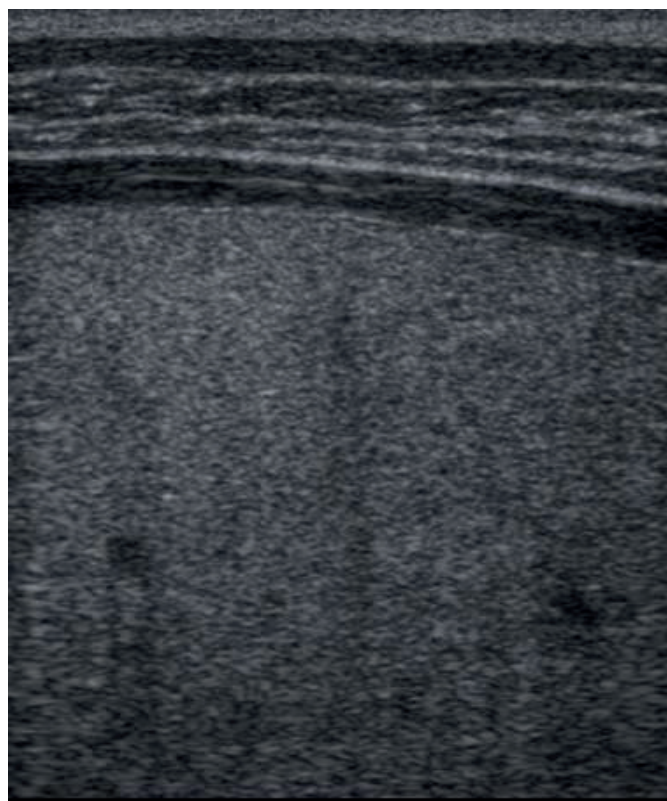


Рис. 2. Ехограма печінки хлопчика 12 років. Частота датчика – 10 МГц. Дифузне підвищення ехогенності печінки.

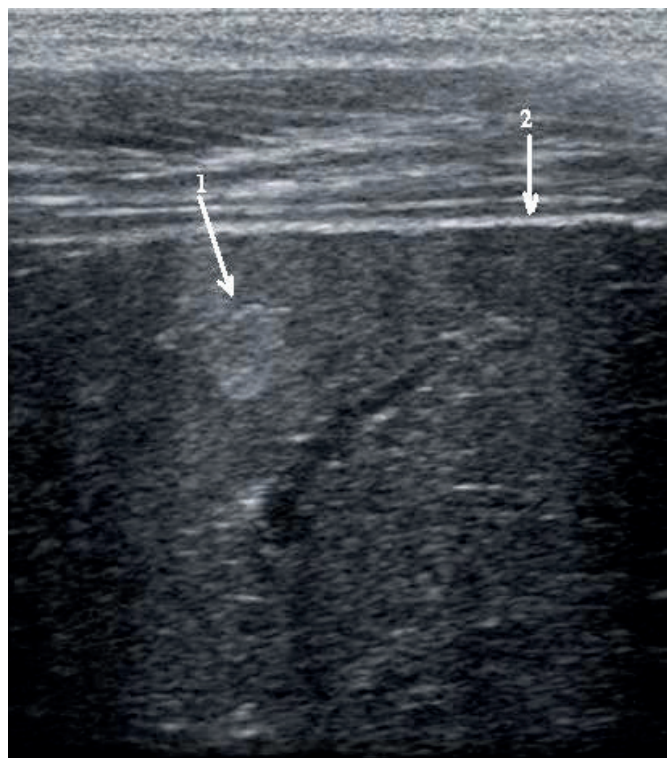


Рис. 3. Ехограма печінки хлопчика 13 років. Частота датчика 10 МГц. 1 – дрібне гіперехогенне утворення неправильної форми; 2 – капсула печінки.

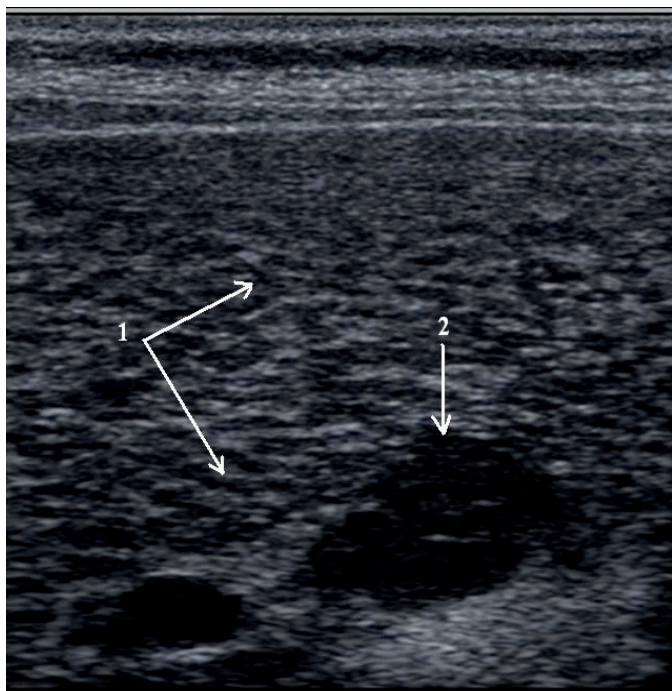


Рис. 4. Ехограма печінки хлопчика 11 років. 1 – «сітчастий» малюнок паренхіми печінки; 2 – гіпоехогенне утворення неправильної форми.

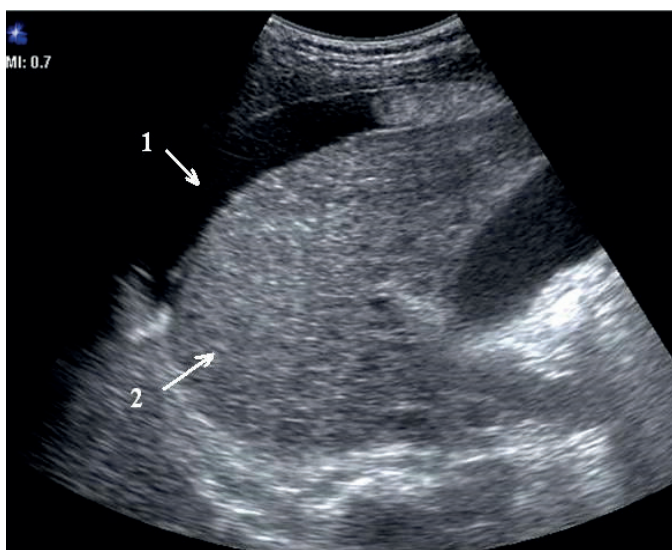


Рис. 5. Ехограма печінки дівчинки 13 років. Частота датчика – 3.5 МГц. 1 – вільна рідина у надпечінковому просторі; 2 – паренхіма печінки підвищеної ехогенності.

Найбільш ранні пошкодження при гістологічному дослідженні печінки включали накопичення глікогену в ядрах перипортальних гепатоцитів і помірну жирову інфільтрацію. У більшості пацієнтів (4 дітей) виявлено фіброз F1-2 ступеня і картину хронічного гепатиту високого ступеня

активності; ознаки стеатогепатиту були у 5 пацієнтів та у всіх – зміни подібні до аутоімунного хронічного гепатиту [6].

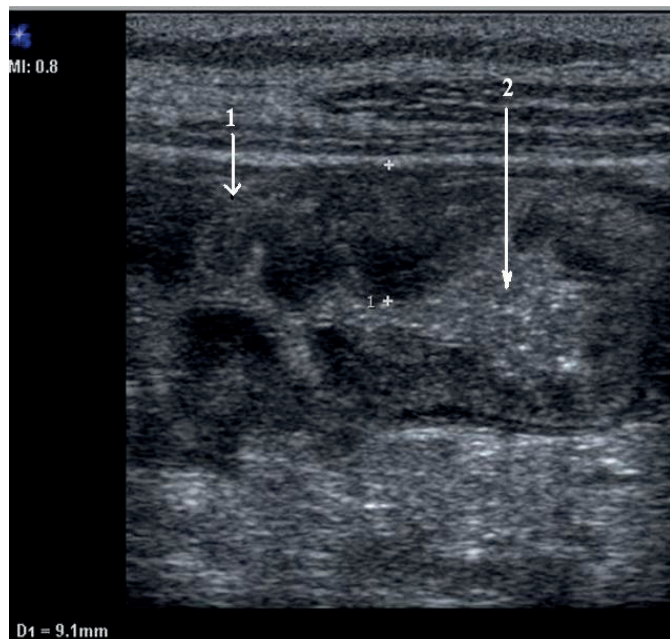


Рис. 6. Ехограма відрізка товстої кишки дівчинки 13 років. Частота датчика – 10 МГц. 1 – потовщення стінки кишки (набряк); 2 – просвіт кишечника.

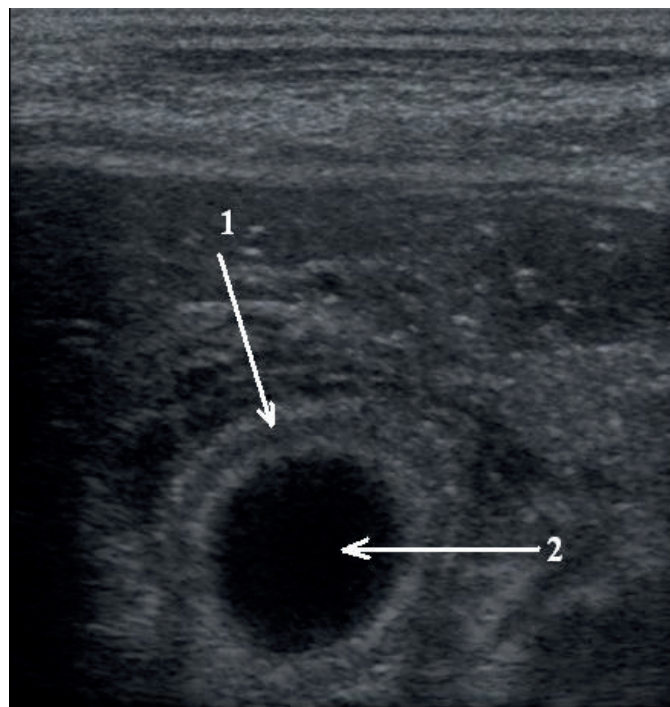


Рис. 7. Ехограма жовчного міхура. Хлопчик 15 років. Частота датчика – 10 МГц. 1 – потовщена стінка жовчного міхура (візуалізується декілька шарів); 2 – порожнина жовчного міхура.

Додатково до протоколу обстеження було введено якісний аналіз акустичної структури паренхіми печінки – ASQ. Програма надає параметричне відображення кольорового кодування паренхіми органа (згідно запропонованої шкали у приладі) [2]. Беручи до уваги, що у нових моделях системи Arlio 500 відсутня можливість цифрової оцінки однорідності тканини за гістограмою (програма ASQ), оцінювали цей показник за однорідністю структури у балах. Таким чином, пацієнтам паралельно зі скануванням у сірій шкалі в усіх випадках проводилося дослідження в режимі ASQ. Якщо у здорових дітей картина зрізів у зазначеному режимі була багатокольоровою (паренхіма зеленого, судини – від помаранчевого до червоного кольору), то при ХВ переважав зелений колір. З метою оцінки зрізів печінки у режимі ASQ користувалися бальною оцінкою розподілу кольорів зображення. Так, 1 бал відповідав розподілу кольорів, який спостерігався при дослідженні печінки без ознак її хронічного ураження при дослідженні у сірошкальному режимі (варіант норми) (рис. 8); до 2 балів відносили кольорові зміни, при яких на фоні однорідності паренхіми зеленого кольору привалювали тубулярні структури (стілки судин та жовчних проток) червоного кольору; 3 балам відповідала однорідна

зеленого кольору структура з дрібними тубулярними структурами жовтого та помаранчевого кольорів (рис. 9) (табл. 4).

Таблиця 4.

Кількісна характеристика (у балах) зрізів паренхіми печінки у програмі ASQ у дітей з ХВ та в контрольній групі.

Пацієнти	Оцінка змін паренхіми у балах (100 %)		
	1	2	3
ХВ (36)	4 (11)	3 (8)	29 (81)
Контрольна група (19)	12 (63)	4 (21)	3 (16)

Результати проведеного дослідження показують, що ехографічні прояви ХВ досить різноманітні та, в цілому, відповідають семіотиці дифузного ураження печінки. Проте, існують особливості, які можуть викликати підозру на наявність ХВ. В першу чергу можна виділити гепатомегалію, а також симптом рівномірного підвищення ехогенності паренхіми печінки без ознак наявності вогнищ при скануванні конвексним датчиком. При цьому затухання ультразвукового сигналу у глибину органа не є таким значним, як при жировому гепатозі. Наявність дрібних гі-

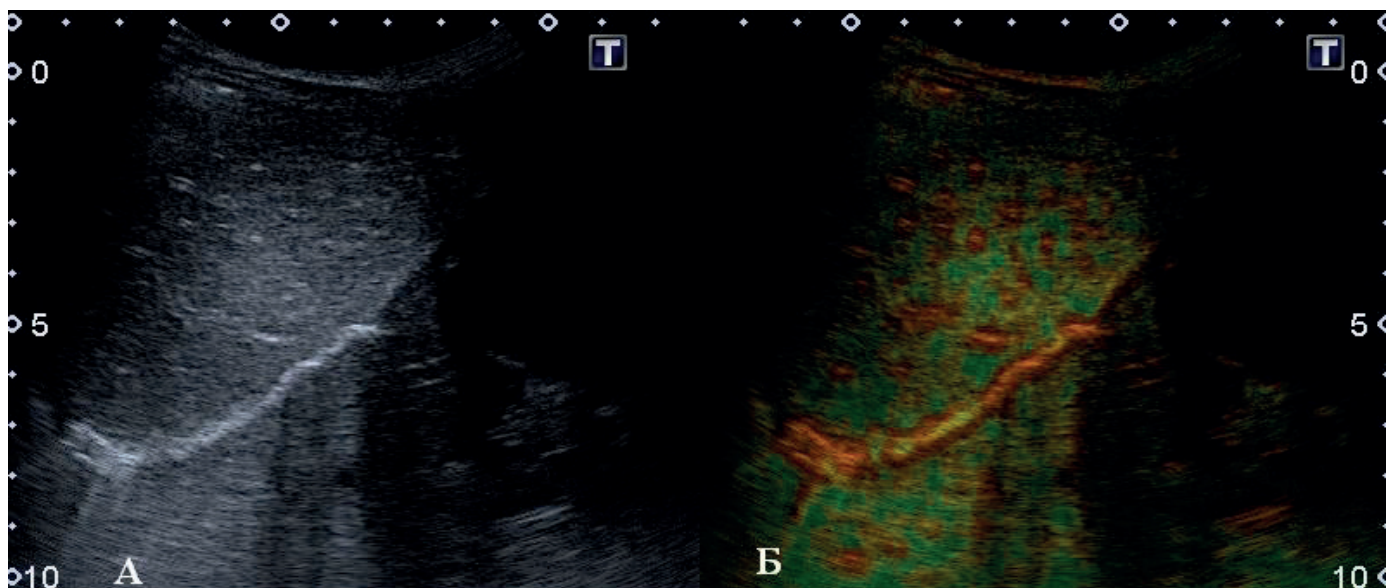


Рис. 8. Структура печінки при ХВ у В-режимі (А) та при застосуванні програми ASQ (Б) у дитини без ознак ушкодження печінки.

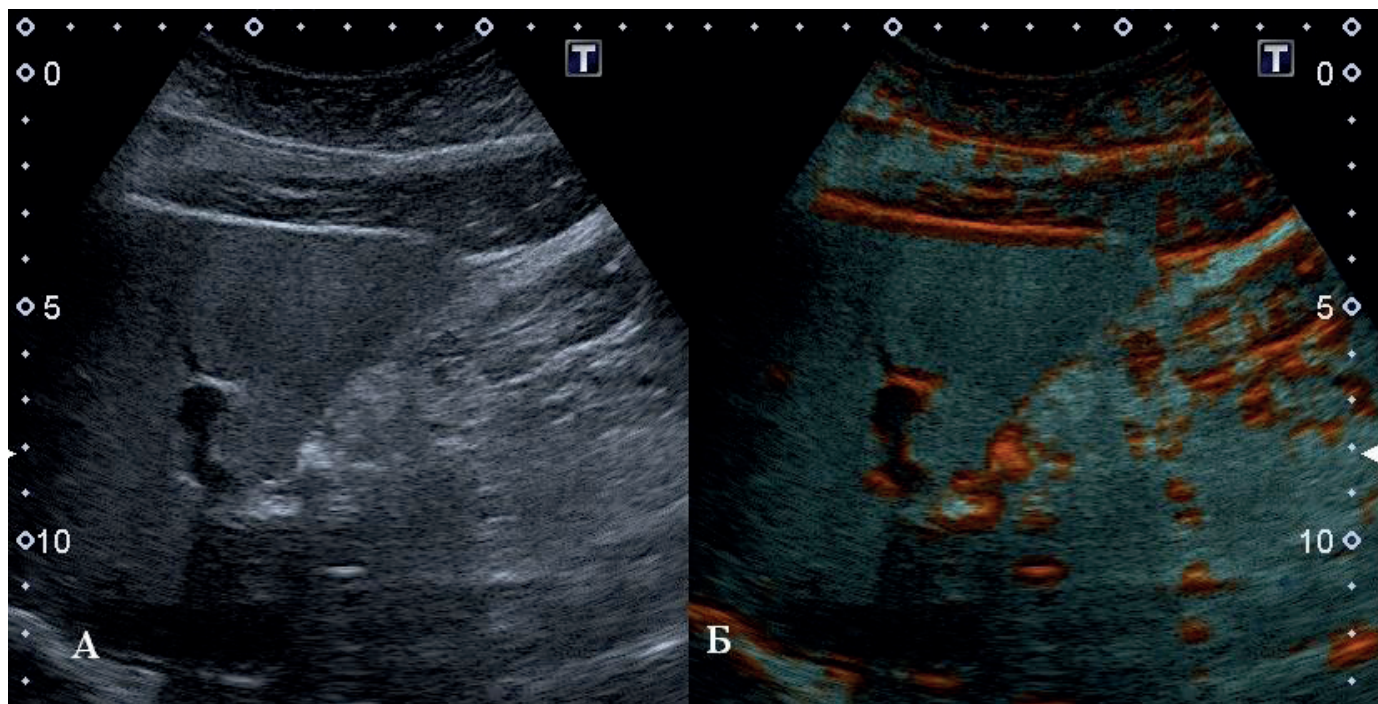


Рис. 9. Структура печінки при ХВ у В-режимі (А) та при застосуванні програми ASQ (Б) у дитини з ХВ.

пер- або гіпоехогенних утворень при високочастотному скануванні суттєво доповнюють ультразвукову характеристику ХВ. Потовщення капсули печінки та її звивистість також відзначаються при цій патології. Важливим доповненням до неінвазивної діагностики ХВ є підвищення показників жорсткості паренхіми печінки (при ультразвуковій SWE). Існуючі загальноприйняті шкали відповідності жорсткості печінки стадії фіброзу дозволяють застосовувати цей метод для моніторингу ефективності лікування [5]. При використанні програми обробки зображення ASQ при ХВ варто відмітити, що найчастіше реєструвався 3 тип зображення, для якого типовою була однорідна зеленого кольору структура зрізів паренхіми з дрібними тубулярними утвореннями жовтого та помаранчевого кольорів. Проте відсутність можливості отримання цифрової графічної інформації про особливості будови паренхіми при застосуванні програми ASQ у сучасних приладах експертного класу є певним обмеженням для об'єктивізації зареєстрованих структурних змін. Запропонована система бальної оцінки досить суб'єктивна і, на превеликий жаль, може бути застосована лише як додатковий метод оцінки зображення у сірій шкалі.

Висновки

Таким чином, ХВ у дітей та підлітків характеризується певною різноманітністю ехографічних проявів (гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, наявності дрібних вогнищевих утворень, ущільненням та потовщенням капсули печінки та наявністю асцитів (при загостренні хвороби). Також типовим є помірне підвищення жорсткості печінки при SWE (7.5-8.9 кПа, що відповідає ступеню фіброзу F1-F2). Застосування програми ASQ показує при ХВ однорідне забарвлення паренхіми печінки у більшості випадків.

Література

1. Клинические варианты печеночной формы болезни Вильсона-Коновалова у детей / М. Ф. Денисова, С. М. Донде, М. Б. Дыба [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2013. – № 3(55). – С. 70-73.
2. Новикова М. Н. Значение режима ASQ в ультразвуковой диагностике неалкогольной жировой болезни печени / М. Н. Новикова, С. А. Шпак, Д. В. Рудык // Променева диагностика, променева терапія. – 2015. – № 3-4. – С. 30-33.

3. Echographic signs of Wilson's disease / B. A. Tarasyuk, I. S. Lukyanova, O. V. Polischuk [et al.] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2011. – № 1. – P. 38-41.

4. HSD17B13 truncated variant is associated with a mild hepatic phenotype in Wilson's Disease / P. Ferenci, J. Pfeiffenberger, A. F. Stattermayer [et al.] // JHEPReports. – 2019 – Vol. 1. – P. 2-8. Access: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.007>.

5. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease / O. Akhan, E. Akpinar, M. Karcaaltincaba [et al.] // European Journal of Radiology. – 2009. – Vol. 69. – P. 147-155.

6. Johncilla M. A Review Of Experience And Update On The Pathology Of Wilson's Disease: Correlations Between Histopathological And Clinico-Pathological Features // Yale Medicine Thesis Digital Library. – 2011. – No. 1568. – 37 p. Access: <http://elischolar.library.yale.edu/ymtddl/1568>.

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ВИВЧЕННЯ ЕХОГРАФІЧНИХ ПРОЯВІВ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА У ДІТЕЙ

*І.М. Дикан, Б.А. Тарасюк,
І.С. Лук'янова, В.Ф. Коробко,
В.В. Солодущенко,
І.В. Андрущенко*

Обстежено 36 випадків хвороби Вільсона: 24 хлопчики та 12 дівчаток; 4 дитини – з проявами гострої печінкової недостатності. Контрольна група – 19 дітей. Проведено УЗД органів черевної порожнини. Структуру печінки оцінювали програмою ASQ, а жорсткість – еластографією. Визначено різноманітність ехографічних проявів: гепатомегалія, підвищення ехогенності паренхіми, наявність дрібних вогнищевих утворень, ущільнення капсули печінки та асцит (при загостренні). Жорсткість паренхіми становила 7.5-8.9 кПа (фіброз F1-F2). ASQ показало однорідне забарвлення паренхіми печінки

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА У ДЕТЕЙ

*И.М. Дикан, Б.А. Тарасюк,
И.С. Лукьянова, В.Ф. Коробко,
В.В. Солодущенко, И.В. Андрущенко*

Обследовано 36 случаев болезни Вильсона: 24 мальчика и 12 девочек; 4 ребенка – с проявлениями острой печеночной недостаточности. Контрольная группа – 19 детей. Проведено УЗИ органов брюшной полости. Структуру печени оценивали программе ASQ, а жесткость – по данным эластографии. Характерным было разнообразие эхографических проявлений: гепатомегалия, повышение эхогенности паренхимы, наличие мелких очаговых образований, уплотнение капсулы печени и асцит (при обострении). Жесткость паренхимы составляла 7.5-8.9 кПа (фиброз F1-F2). ASQ показало однородность окраски паренхимы печени.

CURRENT POSSIBILITIES FOR STUDYING OF WILSON'S DISEASE ULTRASOUND MANIFESTATIONS IN CHILDREN

*I. Dykan, B. Tarasyuk, I. Lukyanova,
V. Korobko, V. Soloduschenko,
I. Andruschenko*

36 cases of Wilson's disease were examined: 24 boys and 12 girls; 4 – with manifestations of acute liver failure. Control group consist of 19 children. Ultrasound examination of abdominal organs was performed. The structure of the liver was evaluated by the ASQ program, and liver stiffness – by elastography. A variety of ultrasound manifestations were determined: hepatomegaly, increased echogenicity of the parenchyma, presence of small focal formations, seal of the liver capsule and ascites (in acute cases). Parenchyma stiffness was 7.5-8.9 kPa (F1-F2 fibrosis). ASQ showed uniform staining of the liver parenchyma.

Радіонуклідна візуалізація артеріального запалення у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з атеросклерозом судин

П.О. Король², О.В. Щербіна¹

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика¹, м. Київ
Київська міська клінічна лікарня № 12², м. Київ

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) залишається важливою причиною захворюваності та смертності у всьому світі. У 2017 році 36,9 мільйона людей живуть із даним збудником, про що свідчать близько 1,8 мільйонів нових випадків інфікування ВІЛ [36]. На сучасному етапі набуває актуальності комбінована антіретровірусна терапія (КАРТ), що є дуже ефективним інструментом в механізмі пригнічення вірусної реплікації, що призводить до значного зниження захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ, а також передачі вірусу від людини до людини. У 2017 році 21,7 мільйона осіб з ВІЛ-інфекцією вже перебували на обліку, 940 000 осіб померли від синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) [39]. Збільшення виживаності, яке спостерігається у людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ), відбувається в основному внаслідок зменшення випадків опортуністичних інфекцій, що безпосередньо призводять до летальних наслідків. Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ССЗ) є зростаючою причиною летальності серед ЛЖВ у розвинених країнах [14, 26, 36, 68]. Слід зазначити, що рівень захворюваності на ССЗ у ЛЖВ в 2 рази вище у порівнянні з ВІЛ-неінфікованими пацієнтами. Крім того, частота захворюваності на ССЗ серед ЛЖВ збільшилась втричі останні два десятиліття [36]. В огляді розглянуто роль артеріального запалення в атерогенезі та етіопатогенні фактори, що обумовлюють зростання ризику ССЗ серед ЛЖВ.

Формування, поширення та ускладнення атероми: роль запалення

Запалення є важливим чинником атеросклерозу, а також головною причиною ускладнень, що можуть виникнути в результаті артеріальної атероми. Ендотеліальний шар інтактної артеріальної інтими, зазвичай, витримує лейкоцитарну адгезію. Пошкодження інтими артерії, однак, призводить до

запалення судин. Загальновідомо, що деякі фактори викликають травматизацію артеріальної інтими [70]. До зазначених факторів відносять куріння, гіпертензію, гіперглікемію, інсулінорезистентність, ожиріння тощо. Травма артеріальної судини призводить до експресії молекул клітинної адгезії ендотеліальних клітин, що є процесом, який сприяє адгезії лейкоцитів до судинної інтими [69].

T-лімфоцити і моноцити є основними чинниками в механізмі раннього зв'язування атерогенезу з ендотеліальними клітинами через молекули клітинної адгезії, які експресовані на активованих судинних ендотеліальних клітинах [2, 19]. В подальшому відбувається зв'язування T-лімфоцитів і моноцитів з ендотеліальними клітинами, що піддаються діapedезу в суб-ендотеліальний простір, де вони активуються, і моноцити перетворюються на макрофаги. Хемоаттрактанти направляють клітинну міграцію в суб-ендотеліальний простір. Цитокіни утворюють велике сімейство хемоаттрактантів, які включають моноцитарний хемоаттрактантний білок-1 (MCP-1), фактор некрозу пухлини інтерлейкіну-1 (IL-1) -альфа (TNF- α) і Lyso-PC (компонент окисленого ліпопротеїну) [53, 62].

Запальні клітини відіграють вирішальну роль у формуванні жирових смуг. Моноцити занурюються в судинні стінки і трансформуються в макрофаги, які підвищують експресію рецепторів і поглинають окислений ліпопротеїн до утворення пінистих клітин. Макрофаги розмножуються і вивільняють фактори росту і цитокіни, що призводить до ампліфікації запалення в стінці судини [51].

Дозріла атероматозна бляшка, зазвичай, містить ліпідну або некротичну серцевину, яка покрита фіброзною «кришкою», що складається з домішків клітин гладких м'язів і підтримує позаклітинний матрикс. Також містять основу ураження (так зване «плече»)

пінисті клітини і Т-лімфоцити. Ці різні компоненти бляшки варіюються від одного ураження до іншого. Стабільна бляшка містить невелике ядро ліпідів з товстою «кришкою». Нестійка бляшка містить більше за розміром ліпідне ядро з тонким «ковпачком» і великою кількістю запальних клітин. Стабільна бляшка в результаті розвитку викликає стеноз судин, що може призвести до повної оклюзії. Нестабільна бляшка, так звана вразлива бляшка, є прогностично менш сприятливою, оскільки вона може розвиватися в ускладнення з фатальними наслідками [28].

Запалення відіграє важливу роль у розриві бляшок. Макрофаги здатні продукувати матриксні металопротеїнази (ММП), які можуть перетравлювати «кришку» бляшки, що призводить до її розриву. Т-клітина продукує інтерферон- γ , який інгібує проліферацію гладких м'язів і укладання позаклітинного матриксу [28].

Підвищений ризик розвитку атеросклерозу серед людей, хворих на ВІЛ.

ВІЛ-інфекція, її лікування за допомогою КАРТ і більш висока поширеність традиційних факторів ризику ССЗ діють узгоджено, що в свою чергу викликає у ЛЖВ підвищений ризик атеросклеротичного ССЗ. ВІЛ-інфекція пов'язана з підвищеною регуляцією запальних процесів в системах органів в цілому і в стінках судин зокрема [47, 48]. За даними дослідження, яке включало 33308 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що спостерігалися протягом 10 років (з 1999 по 2008 рік), було повідомлено про 2482 смертей протягом періоду спостереження. Летальність внаслідок серцево-судинних захворювань становила 289 випадків, від патології, що пов'язана із СНІД – 743 випадків, від захворювань не пов'язаних із СНІД – 286 випадків. Отримані показники високої летальності, що пов'язана з ССЗ та спостерігались незважаючи на низьку поширеність традиційних ризиків ССЗ у досліджуваній популяції. Лише 8,5 % були хворими на гіпертонічну хворобу, 3,5 % – на ожиріння (ІМТ > 30 кг / м²), 2,5 % – на сахарний діабет, і 1,5 % пацієнтів мали попередній анамнез інсульту або інфаркту міокарда [61]. Іншими авторами опубліковано проспективне когортне дослідження стосовно ризику розвитку гострого інфаркту міокарда у ВІЛ-інфікованих пацієнтів по вікових та етнічних групах. У дослідженні, що проводилось з

квітня 2003 року по грудень 2009 року взяли участь 82 459 хворих [39]. За результатами дослідження було зареєстровано 871 випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Частота ГІМ була значно вищою серед ВІЛ-інфікованих учасників у всіх вікових групах. Після коригування факторів ризику Фрамінгема, спільних захворювань та зловживання психоактивними речовинами, ВІЛ-інфіковані пацієнти мали значно вищу частоту ГІМ порівняно з неінфікованими учасниками.

Ризик розвитку ГІМ залишався значно вищим навіть у ВІЛ-інфікованих учасників з пригніченим вірусним навантаженням порівняно з неінфікованими [39]. За даними науковців підвищений ризик розвитку ГІМ серед ЛЖВ, швидше за все, є наслідком супутніх захворювань, включаючи фактори ризику Фрамінгема. Точні механізми, за допомогою яких ВІЛ-інфекція призводить до підвищеного ризику ССЗ залишаються недостатньо зрозумілими. Ймовірними механізмами є хронічна імунна активація, запалення, що пов'язане з ВІЛ-інфекцією, виснаження CD4, порушення системи згортання крові, судинна ендотеліальна дисфункція, знижена еластичність стінки судини, дисліпідемія та інші метаболічні порушення, які викликані КАРТ.

ВІЛ-статус є прокоагулянтним станом, що є наслідком зниження рівня антитромботичного білка S, підвищеного рівня протромботичного кардіоліпіну та вовчакового антикоагулянта [5, 65]. Також повідомлялося про дефіцит білка С і антитромбіну III, підвищення рівня Р-селектину і гомоцистеїну [31, 41, 52, 72]. Судинний ендотелій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів містить тканинний фактор, фактор фон Віллебранда та інгібітор-1 активатора плазміногену [52].

Кокаїн та куріння є двома поширеними речовинами, зловживання якими у ВІЛ-інфікованих пацієнтів здатне викликати активацію тромбоцитів [17].

За даними літератури КАРТ є ще одним виявленим фактором ризику, що впливає на частоту ССЗ серед ЛЖВ [10, 18]. У дослідженнях [16] підвищена частота інфаркту міокарда відбувалася із збільшенням періоду застосування КАРТ (26 % відносного збільшення частоти за рік протягом перших чотирьох-шести років використання). Пацієнти, які не застосовували КАРТ мали більш

низьку частоту виникнення інфаркту міокарда [16]. Автори також вивчали когорти пацієнтів, у яких підвищений ризик інфаркту міокарда був пов'язаний з використанням диданозину і абакавіру [71]. Інші науковці у проспективному загальнонаціональному когортному дослідженні 2952 ВІЛ-інфікованих пацієнтів також підтвердили підвищений ризик інфаркту міокарда при використанні абакавіру [4].

За результатами клінічних досліджень [3] виявлено збільшення частоти периферичної ліподистрофії, гіперліпідемії та резистентності до інсуліну серед ЛЖВ, які отримували інгібітори ротази (ІР). У перехресному дослідженні автори виявили значно менший загальний вміст жиру в організмі, більш високий рівень загального холестерину і тригліцеридів серед пацієнтів, які отримували ІР, порівняно з пацієнтами, що не отримували лікування. 64 % пацієнтів, що застосовували ІР мали ліподистрофію порівняно з 3 % пацієнтів, які не отримували терапію. Один з передбачуваних механізмів, за допомогою яких ІР сприяють атерогенезу, полягає в їх здатності збільшувати CD-36 – залежне накопичення холестерилового ефіру в макрофагах. ІР також викликають гіперхолестеринемію і індукують ендотеліальну дисфункцію. Каталітична ВІЛ-протеаза, що має близько 60 % гомології з ділянками цитоплазматичного зв'язуючого білка ретиноевої кислоти типу 1 (CRABP-1) і білка (LRP), пов'язаного з ліпопротеїном низької щільності, які регулюють метаболізм ліпідів [58].

Запропоновано різні механізми, за допомогою яких ІР порушують метаболізм ліпідів, що призводить до метаболічного синдрому, який є безпосереднім каталізатором ССЗ [42]. ІР пригнічують розпад зв'язуючих білків регуляторного елемента стеролу (nSREBP), які присутні в печінці і жировій тканині. Збільшується накопичення nSREBP в печінці, синтез жирних кислот і холестерину. Його накопичення в жировій тканині викликає ліподистрофію, знижує експресію лептину і сприяє резистентності до інсуліну. ІР також пригнічують проазим-опосередковане розщеплення новоутвореного аполіпопротеїну В. Це призводить до утворення багатих тригліцеридами ліпопротеїнів. ІР сприяють резистентності до інсуліну і розвитку цукрового діабету, через їх здатність

пригнічувати інгібування активності GLUT-4 в жировій тканині і скелетних м'язах.

З метою диференційованої діагностики артеріального запалення у ЛЖЗ, набуває актуальності застосування F-18 ФДГ ПЕТ (позитронно-емісійна томографія з F-18 міченою 2-фтор-2-дезоксиглюкозою). Провідну роль у формуванні артеріального запалення відіграє атерогенез. Дослідження SANTOS продемонструвало дозозалежне зменшення кількості рецидивів ССЗ та летальності від ССЗ у пацієнтів з попереднім діагнозом – інфаркт міокарда, що застосовували канакінумаб [7].

F-18 ФДГ ПЕТ здатна демонструвати функціональні зміни патологічного процесу, які передують морфологічним змінам, що помітні на анатомічному зображенні. Групою вчених показано, що за даними результатів F-18 ФДГ ПЕТ візуалізації артеріальне запалення передують подальшій кальцифікації в тому ж місці, що і маркер прогресування бляшки [33]. На сучасному етапі ПЕТ дослідження здійснюється в контексті гібридної візуалізації, зазвичай, суміщеною з комп'ютерною томографією (КТ) або магнітно-резонансною томографією (МРТ), що здатне надавати до функціональних даних, отриманих за допомогою ПЕТ, додаткову анатомо-морфологічну діагностичну інформацію. Ураження судинної стінки запальними клітинами є ранньою ознакою атерогенезу. Активовані запальні клітини, особливо макрофаги, потребують використання глюкози для участі в метаболічному процесі запалення. F-18 ФДГ, аналог глюкози, аналогічно захоплюється запальними клітинами та має також широке застосування при візуалізації серцево-судинних запалень і інфекційних процесів [50]. Встановлено, що F-18 ФДГ здатний накопичуватись в артеріальних судинах, є маркером артеріального запалення та корелює з рівнем експресії сироваткових біомаркерів активації макрофагів, таких як CD 68 і MMP-9 [45, 56]. У діагностованих артеріальних бляшках поглинання F-18 ФДГ було вищим у пацієнтів з клінічною судинною симптоматикою, порівняно з поглинанням РФП в бляшках у безсимптомних пацієнтів [43]. Слід зазначити, що у безсимптомних пацієнтів з артеріальними бляшками поглинання F-18 ФДГ є прогностичним маркером майбутніх судинних уражень [34, 54]. На сучасному етапі науковцями проведено дослідження когорти ЛЖВ

шляхом застосування F-18 ФДГ ПЕТ/КТ з метою візуалізації артеріального запалення. Показано, що коефіцієнт фонового поглинання (КФП) має високу відтворюваність у різних артеріальних областях у тестовому дослідженні [12].

Інші дослідники порівнювали КФП в аорті в трьох когортах пацієнтів [9]. В першу когорту було включено хронічних ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($n = 27$). Друга когорта – контрольна група, що складалась з ВІЛ-неінфікованих пацієнтів, які відповідали першій групі за віком, статтю та оцінкою ризику Фрамінгема ($n = 27$). Третю когорту склали ВІЛ-неінфіковані хворі з встановленою атеросклеротичною патологією ($n = 27$). КФП для артеріального запалення був значно вищим у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з ВІЛ-неінфікованими пацієнтами контрольної групи та подібним до такої – у пацієнтів третьої когорти з встановленим діагнозом атеросклеротичного захворювання. КФП залишався значно вищим у групі ВІЛ-інфікованих навіть після коригування традиційних факторів серцево-судинного ризику. КФП корелював з рівнем sCD163 (маркером активації макрофагів), та не мав вірогідного кореляційного зв'язку з CRP або D-димером у когорті ВІЛ-інфікованих пацієнтів [9]. Обстеження пацієнтів шляхом F-18 ФДГ ПЕТ/КТ через 3 год. після введення РФП забезпечило кращий час поглинання для візуалізації судинного запалення. Проте результати досліджень пацієнтів, які не були ВІЛ-інфікованими, були взяті з ретроспективного пулу даних. Це були хворі, яким було здійснено F-18 ФДГ ПЕТ/КТ через 60 хв після введення РФП за іншими показаннями.

У клінічному дослідженні ВІЛ-інфіковані пацієнти з субклінічною хворобою коронарних артерій, артеріальним запаленням, що виявлено за результатами F-18 ФДГ ПЕТ/КТ, були рандомізовані в співвідношенні 1:1 при застосуванні аторвастатину або плацебо [25]. Спостерігалось значне зниження некальцинованого коронарного обсягу бляшок. Кількість бляшок високого ризику оцінювали за допомогою ангиографічної коронарної комп'ютерної томографії (АККТ) в групі хворих, що застосовували аторвастатин порівняно з групою плацебо. Автори цього дослідження підтвердили технічні труднощі під час виконання ПЕТ/КТ. Технічна складність

може бути причиною відсутності вірогідних змін між цими двома групами, незважаючи на значні очевидні зміни в обсязі та кількості бляшок, що візуалізуються за даними АККТ.

Інші дослідники оцінювали вплив антіретровірусної терапії (АРТ) у 12 ВІЛ-інфікованих хворих, які не мали ВІЛ-інфекції шляхом проведення базового первинного F-18 ФДГ ПЕТ/КТ та повторного дослідження, проведеного через 6 міс після АРТ [24]. Незважаючи на значне зниження поглинання F-18 ФДГ в лімфатичних вузлах, не спостерігалось подібного зниження поглинання РФП в аорті. У трьох ВІЛ-інфікованих хворих діагностувалось прогресування процесу за даними АККТ. Слід зазначити, що дослідження не було достатньо потужним для демонстрації зміни артеріального запалення. Прогресія атеросклеротичної хвороби в деяких досліджуваних популяціях, ймовірно, виявилась основним чинником, який впливав на відсутність вірогідної різниці в КФП у відповідь на АРТ. Дослідниками вивчено взаємозв'язок між КФП і віремією ВІЛ в опублікованому звіті в який було включено три групи пацієнтів [11]. До першої групи віднесено 33 хворих з невизначеною віремією, що проходили лікування КАРТ, другу групу склали 7 пацієнтів з верифікованою віремією, які не лікувались за допомогою КАРТ, третю (контрольну групу) – 5 пацієнтів, що не отримували КАРТ, з невизначеною віремією. За результатами аналізу артеріальне запалення було вище у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно з контролем. Було розраховано КФП на різних ділянках артеріального русла. Застосовуючи КФП аорти, як сурогатний маркер для артеріального запалення, авторами було повідомлено про наявність артеріального запалення у молодих ЛЖВ (40 років і молодше) з низькими факторами ризику для ССЗ у порівнянні з віковими та гендерними показниками ВІЛ-неінфікованих пацієнтів контрольної групи [50].

В одному з найбільших досліджень, що оцінювали артеріальне запалення у ЛЖВ за допомогою F-18 ФДГ ПЕТ, науковцями не виявлено значного впливу тривалості ВІЛ-інфекції, кількості CD 4 і вірусного навантаження на момент візуалізації судинного запалення. Дослідження показало, що артеріальне запалення вже є в наявності у ЛЖВ молодого віку, навіть якщо вони не мають інших значущих традиційних факторів ризику

ССЗ, крім ВІЛ-інфікування (рис. 1). Отримані висновки стимулювали інтерес до оцінки різних протизапальних агентів, таких як статини і метотрексат, з метою первинної профілактики ССЗ серед ЛЖВ [13].

Інше дослідження не повідомляло про значну різницю в параметрах КФП у 26 ВІЛ-інфікованих пацієнтів з пригніченою віремією, що застосовували АРТ у порівнянні з 25 здоровими ВІЛ-неінфікованими особами [38]. Сироваткові маркери запалення (hs-CRP), активовані макрофагами (CD163), і ендотеліальна дисфункція (Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1, MMP-9) також не відрізнялися між цими двома групами. Тільки PAI-1 (маркер коагуляції) був значно вищим у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні із здоровими особами контрольної групи.

F-18 ФДГ залишається індикатором найбільш широкого застосування для оцінки артеріального запалення у ЛЖВ. Однак, існує декілька обмежень щодо його використання. Найбільш важливими з цих обмежень є відсутність специфічності F-18 ФДГ. Даний РФП інтенсивно затримується в міокарді, в м'яких тканинах ший (м'язи, стінка глотки, бурий жир).

Ці області фізіологічного поглинання F-18 ФДГ можуть викликати перенесення фотонів у суміжний артеріальний сегмент (на-

приклад, коронарні і сонні артерії) під час кількісного визначення поглинання артеріального індикатора. Крім того, для очищення басейну крові від F-18 ФДГ необхідний тривалий час поглинання, щоб забезпечити оптимальну кількісну оцінку артеріального трейсера [35].

Група науковців продемонструвала більш високе артеріальне поглинання F-18 ФДГ у пацієнтів, яким здійснювали діагностичну візуалізацію через більш тривалий час після введення РФП (> 145 хв.) порівняно з хворими, яким проводили дослідження в ранній термін після введення індикатора ($\geq 97 - \leq 111$ хв) [57]. За результатами аналізу дослідження, при прогресуючій тенденції збільшення часу поглинання при середніх показниках КФП_{макс}, максимальний відсоток стандартизованого накопичення ($BSN_{макс}$) ФДГ в аорті зменшується із затримкою візуалізації, що було результатом кращого фонового кліренсу. Таким чином, існують спроби знайти більш специфічний індикатор для виявлення запалення артеріальної стінки і характеристики бляшок, які можуть знайти клінічне застосування у ЛЖВ [60, 63].

Потенційні мішені для візуалізації атеросклерозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

У доклінічних дослідженнях було визначено декілька альтернативних індикаторів F-18

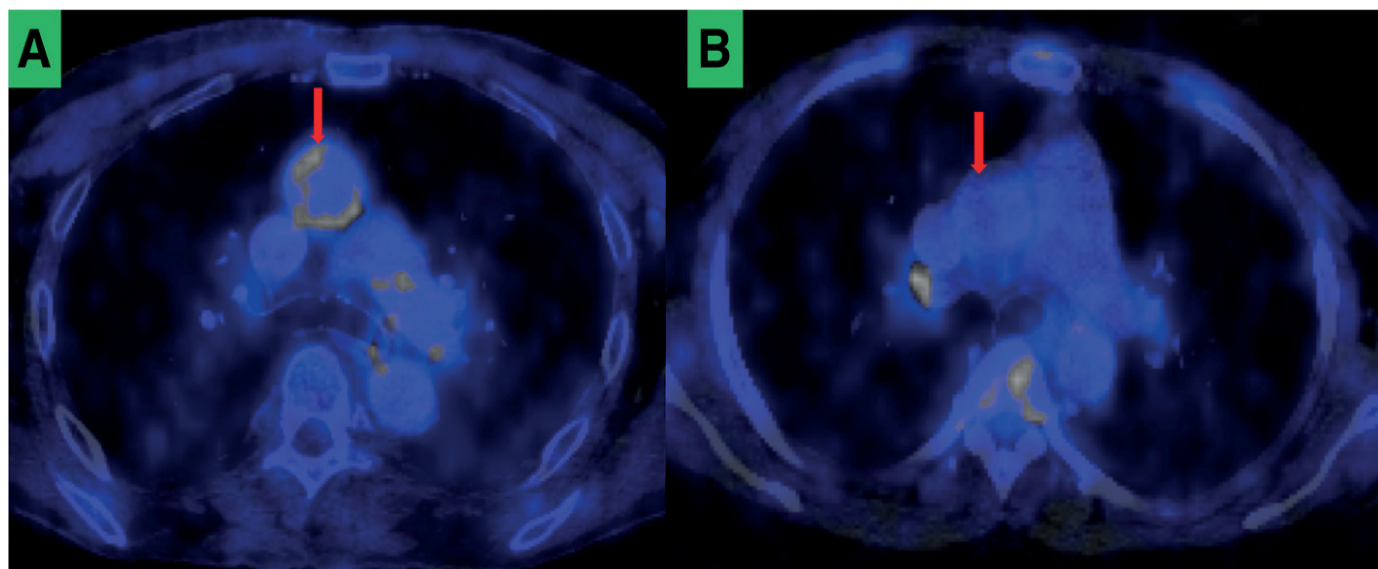


Рис. 1. Аксиальні зрізи F-18 ФДГ ПЕТ/КТ зображення ВІЛ-інфікованого (А) та ВІЛ-неінфікованого пацієнта (В). Візуалізація підвищеного поглинання F-18 ФДГ у висхідній частині аорти (червона стрілка) ВІЛ-інфікованого пацієнта; відсутність включення радіологічного індикатора на F-18 ФДГ/КТ зображенні ВІЛ-неінфікованого хворого контрольної групи.

ФДГ діагностичної візуалізації (в основному у ВІЛ-інфікованих пацієнтів) для виявлення запалення артеріальної стінки. Незважаючи на те, що існує ряд відмінностей в морфологічній характеристиці атеросклеротичних бляшок, що спостерігаються у ЛЖВ і ВІЛ-інфікованих пацієнтів, запалення є спільним чинником атеросклеротичних ССЗ, що спостерігається в обох групах хворих. Таким чином, зазначені маркери зберігають потенціал для застосування у ЛЖВ (рис. 2).

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія / комп'ютерна томографія (ОФЕКТ/КТ) з Тс-99m Тілманоцептом (Tilmanocept)

Тс-99m Тілманоцепт зв'язується з рецептором маннози (CD206), що експресований на макрофагах. Макрофаги є основним рушієм артеріального запалення, при цьому вони присутні у великій кількості в судинному суб-ендотелії. Тс-99m Тілманоцепт використовується для внутрішньошкірної/підшкірної/перитуморальної ін'єкції у дозорному картуванні лімфатичних вузлів солідних пухлин. Нещодавно була продемонстровано високу експресію Тс-99m Тілманоцепт до CD-206-експресуючих макрофагів в експерименті *in vitro* [8]. Після підшкірного введення трейсера вони показали більш високе його поглинання в аорті.

Тс-99m Тілманоцепт не має значного зв'язування з міокардом або скелетними м'язами. Ця відсутність поглинання в м'язах

вирішить проблему виникнення фотонів, що спостерігається при F-18 ФДГ візуалізації. Тс-99m Тілманоцепт у комплексуванні з галієм-68 (Ga-68) успішно застосовувався в дослідженнях *in vivo*, що були виконані у приматів [32, 64].

Внутрішньовенно введений Ga-68 Тілманоцепт з метою отримання ПЕТ-зображень забезпечував кращу роздільну здатність зображення і полегшував кількісне визначення поглинання артеріального трейсера.

Візуалізація на основі рецепторів соматостатину

Активованій прозапальний макрофаг M1 експресує рецептори соматостатину типу II. Ефективне зв'язування Ga-68 DOTATATE, синтетичного радіоміченого аналога соматостатину, має широке розповсюдження при диференціальній візуалізації нейроендокринних процесів. Продемонстровано вірогідний кореляційний зв'язок між захопленням стінки судини Ga-68 DOTATATE [23]. У цьому ж дослідженні Ga-68 DOTATATE показав більш високу КФП і кращу дискримінаційну здатність (між високоактивними коронарними атеросклеротичними ураженнями високого та низького ризику), ніж F-18 ФДГ. Ga-68 DOTATATE не демонструє значного поглинання в міокарді, що робить його відмінним трейсером для візуалізації судинного запалення. При застосуванні Ga-68 DOTATOC інші автори виявили вірогідну

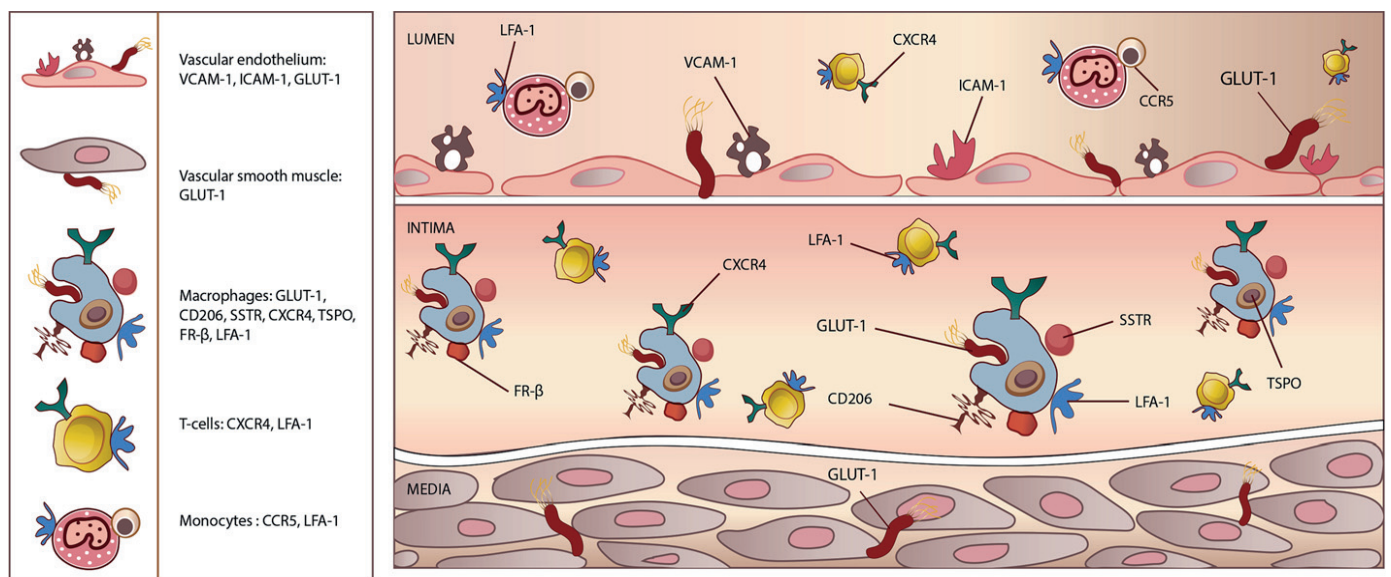


Рис. 2. Ілюстрація клітинних структур, які можна досліджувати шляхом радіонуклідної візуалізації запальної судинної стінки ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

кореляцію між поглинанням артеріального трейсера та оцінкою ризику розвитку ССЗ за шкалою Framingham [55].

Ga-68 має більш довгий діапазон позитронів порівняно з F-18, отже, ПЕТ-візуалізація з Ga-68 виявляє нижчі значення просторового дозволу. Мідь-64 (Cu-64) являє собою позитронний емітер з циклотронним випромінюванням, фізичним періодом напіввиведення 12,7 год та має більш короткий діапазон позитронів порівняно з Ga-68 (1 мм проти 4 мм). Проведено безпосереднє порівняння Cu-64 DOTATATE і Ga-68 DOTATOC з метою візуалізації атеросклеротичної хвороби магістральних судин [21]. За результатами аналізу, Cu-64 DOTATATE демонстрував більш високе поглинання в стінках артерій. При здійсненні ПЕТ-візуалізації на ранній стадії, більш висока концентрація білка крові у пулі визначалась з міченим Cu-64 пептидом. Більш тривалий період напіврозпаду Cu-64 дозволяв проводити відтерміновану візуалізацію – через 24 год після ін'єкції індикатора. Така відстрочена візуалізація забезпечувала відмінний фоновий кліренс та дозволяла отримувати високий показник співвідношення поглинання стінки артерії до фонового пулу крові.

Візуалізація на основі рецепторів хемокінів

Хемокіни є групою гепарин-зв'язуючих білків, які беруть участь в утворенні бляшок, прогресії, дестабілізації та їх розриву.

Рецептор С-Х-С хемокина 4 (CXCR4) являє собою трансмембранний рецептор хемокіну, який пов'язаний з G-білком. Рецептор опосередковує зміни в експресії генів, що призводить до полімеризації актину, перебудови цитоскелета і міграції клітин [20]. CXCR4-рецептор і його природний ліганд – С-Х-С хемокиновий ліганд 12 (CXCL12) відіграють життєво важливу роль у клітинній міграції під час ембріогенезу, неоангіогенезу, розмноження пухлинних клітин, інвазії, імунітету та інфекційного процесу. CXCR4 є ко-рецептором ВІЛ в CD + Т-клітинах [40]. CXCR4 та фактор інгібування макрофагів (MIF) відіграють істотну роль в процесі міграції лейкоцитів в стінку судин після ендотеліальної травми, що є передумовою атерогенезу. CXCR4 також має вирішальне значення для продовження міграції лейкоцитів під час атероматозної прогресії. Високий рівень

експресії CXCR4 спостерігається в гемопоетичних клітинах-попередниках і запальних клітинах, включаючи Т-лімфоцити і моноцити / макрофаги [68, 37].

За даними літературних джерел високо оцінена корисність Пентіксафору (Pentixafor), синтетичного ліганду для CXCR4, міченого Ga-68 в ПЕТ-візуалізації артеріального запалення при атеросклерозі [44]. Авторами продемонстровано поглинання Ga-68 – Пентіксафору в атеросклеротичних ураженнях, індукованих у кролів, які були підтверджено високим поглинанням РФП в багатих макрофагами ділянках атеросклеротичних бляшок. Інтенсивність поглинання зменшувалася, коли рецептор CXCR4 блокувався попередньою обробкою AMD3100. У цьому ж дослідженні ПЕТ/МРТ проводили у 8 пацієнтів (4 хворих із стенозом сонної артерії, більшим ніж 50 % і 4 – із стенозом, меншим ніж 30 %). У пацієнтів із стенозом, меншим ніж 30 %, включення Ga-68 Пентіксафору в каротидному басейні не спостерігалось, в той час як у двох пацієнтів із стенозом, більшим ніж 50%, спостерігалось інтенсивне поглинання трейсера в зазначеній ділянці. Засвоєння Пентіксафору було підтверджено імуногістохімічним методом. Інші науковці при ПЕТ-візуалізації з даним лігандом в судинних ділянках у 38 пацієнтів спостерігали 611 вогнищ поглинання Ga-68-Пентіксафору [63]. Інтенсивність поглинання вірогідно корелювала з наявністю у хворих факторів ризику ССЗ (чоловіча стать, цукровий діабет, гіпертонія, гіперхолестеринемія). КФП, що був отриманий двома незалежними рецензентами, показував вірогідну відтворюваність ($t = 0,6$, $p < 0,01$). Позитивна кореляція поглинання трейсера та наявності ССЗ були підтвержені в іншому дослідженні у 51 пацієнта з 1411 бляшками, де поглинання індикатора виявляло вірогідний кореляційний зв'язок з кальцинозом атеросклеротичних бляшок, віком, гіпертензією, гіперхолестеринемією, курінням та серцево-судинною патологією в анамнезі [15]. Рецептор хемокіну 5 (CCR5) є хемокіновим рецептором, який експресований на підгрупі моноцитів, що забезпечує ефективність їх включення в атеросклеротичні бляшки. Синтезований останнім часом Індій-111 (In-111) DOTA-DARPA, застосовували в комплексному ПЕТ-дослідженні у комплексуванні з CCR5 з метою візуалізації ате-

росклеротичного запалення бляшок. Більш низька роздільна здатність системи ОФЕКТ може обмежувати клінічну корисність цього трейсера. Також було успішно синтезовано аналогічний індикатор, мічений $Cu-64$, який виявив кращий потенціал в ПЕТ-візуалізації атеросклеротичного запалення [59].

Судинна візуалізація на основі синтезу та утилізації ліпідів

Різні класи ліпідів відіграють життєво важливу роль у формуванні і прогресуванні атероми. Збільшення синтезу *de novo* і поглинання ліпідів є істотним у дозріванні моноцитів до макрофагів і подальшої трансформації до пінистих клітин [46]. Отже, існує акцентування біосинтезу ліпідів тканинами судинної стінки і моноклеарними запальними клітинами. Ацетат є субстратом для утворення ацетильного коферменту А – будівельного блоку жирних кислот. Під час атерогенезу збільшується поглинання ацетату запальними клітинами і гладкими м'язами судин. Ацетат вуглецю-11 (C-11) може бути використаний в якості засобу візуалізації для оцінки раннього процесу синтезу жирних кислот в атероматозній судинній стінці [29]. У даному дослідженні вивчалась доцільність застосування C-11 ацетату, як маркера синтезу жирних кислот в стінці атеросклеротичних судин. За результатами аналізу, поглинання артеріального трейсера вірогідно корелювало з відомими факторами ризику ССЗ, такими як вік і чоловіча стать [29].

Холін є сировиною для синтезу фосфатидилхоліну [66]. Фосфатидилхолін - тип фосfolіпідів і одна з трьох основних груп ліпідів, що знаходяться в атероматозній стінці судини [49]. Подібно до ацетату, збільшується поглинання холіну клітинами запалення в атероматозній бляшці таким чином, що рівень його поглинання відображає ступінь запалення судинної стінки. Наукові джерела, що вивчали властивості F-18 флуорометилхоліну (F-18 ФМХ) свідчать про те, що збільшення накопичення жирних кислот в стінці судини відбувається за іншим механізмом, ніж кальцифікація судинної стінки [30]. У даних дослідженнях жодне з кальцифікованих пошкоджень не накопичувало F-18 ФМХ. І навпаки, дев'ять уражень з комбінованою кальцифікацією стінки судини та іншими формами судинної патології, такими як потовщення стінки судини, виявили іс-

тотне поглинання F-18 ФМХ [30]. Результати роботи, які також були відтворені в більш широкому дослідженні з C-11 холіном, вказують на те, що підвищення регуляції засвоєння жирних кислот артеріальною стінкою, що вважається маркером судинного запалення, є іншим процесом, який істотно відрізняється від артеріальної кальцифікації при утворенні і прогресії атером [27]. Слід зазначити, що міокард не демонструє значного фізіологічного поглинання радіоміченого холіну, в той час як печінка забезпечує високе поглинання трейсера. Інтенсивне поглинання РФП в печінці може призводити до поширення фотонів в праву коронарну артерію і є недоліком в оцінці поглинання трейсера в цій судинній ділянці.

Візуалізація на основі транслокаторного білку

Транслокаторний білок (ТБ), раніше відомий як периферичний бензодіазепіновий рецептор, є білком, що знаходиться в зовнішній мітохондріальній мембрані, де він бере участь у транспортуванні холестерину і біосинтезі стероїдів. Він експресується в активованих макрофагах і мікрогліальних клітинах. Синтезований на сучасному етапі ТБ зазвичай комплексують з C-11 і F-18 і ефективно застосовують для візуалізації артеріального запалення [22]. ТБ активно експресується як в міокарді, так і в гладких м'язах судин. Даний аспект може обмежувати його корисність при візуалізації судинних запалень.

Візуалізація на основі рецепторів фолатів

Фолатний рецептор β проявляє експресію на активованих макрофагах, де він викликає опосередковану інтерналізацію молекул, що пов'язані з фолатами [1]. Останнім часом розроблено і оцінено декілька молекулярних лігандів, що застосовуються при ОФЕКТ та ПЕТ візуалізації і спрямовані на мембранозв'язані рецептори фолата, за рахунок яких здійснюють диференційований аналіз атеросклеротичних судинних захворювань у тварин. ПЕТ-ліганди мають найвищий потенціал для клінічного застосування через більш високу просторову роздільну здатність модуля ПЕТ у порівнянні з ОФЕКТ. Також повідомлено про синтез і здатність фториду алюмінію-18 NOTA-фолату (F-18 ФОЛ) спрямовувати макрофагальний рецептор фолата в артерії ссавців [6]. Успішне зв'язування

трейсера з макрофагами, що несуть рецептор фолата, було продемонстровано в дослідженні *in vitro*. За результатами аналізу показано більш високе артеріальне поглинання F-18 ФОЛ в артеріальних судинах мишей, уражених атеросклерозом, порівняно із контрольною групою. При ПЕТ-візуалізації кролів, після внутрішньовенного введення F-18 ФОЛ, у порівнянні з застосуванням F-18 ФДГ, обидва маркера демонструють аналогічне поглинання в артеріальних судинах. Однак, слід зазначити, що F-18 ФОЛ, на відміну від F-18 ФДГ, не викликає інтенсивного поглинання в міокарді [6].

Візуалізація на основі пов'язаного з функцією лейкоцитів антигену-1

Інвазія артеріальної стінки лейкоцитами вважається раннім проявом атерогенезу. Для вторгнення в артеріальну стінку лейкоцити експресують пов'язаний з функцією лейкоцитів антиген-1 (ЛФА-1), який взаємодіє з молекулою міжклітинної адгезії, що активно експресується на судинній ендотеліальній оболонці. Застосування ЛФА-1 з метою ПЕТ-візуалізації має перспективу для виявлення ранньої фази артеріального запалення. В літературних джерелах повідомляється про успішний синтез індію-111 (^{111}In) DOTA-бутилового аміно-NorBIRT (DANBIRT), що є ОФЕКТ-лігандом, який поєднують з ЛФА-1 [55]. За допомогою авторадіографії, гістологічного дослідження та імуногістохімічного фарбування автори показали, що DANBIRT локалізується на ділянках бляшок, що містять ЛФА-1, які експресують запальні клітини і активовані макрофаги.

Висновки і перспективи

Запалення відіграє важливу роль на всіх фазах атеросклеротичного ССЗ. ЛЖВ мають підвищену схильність до ССЗ. Найбільш ефективним радіонуклідним методом візуалізації запального процесу в патогенезі ССЗ серед ЛЖВ вважається F-18 ФДГ ПЕТ/КТ [63]. На сучасному етапі було синтезовано декілька лігандів для ПЕТ/КТ візуалізації, які використовувалися для виявлення судинних запалень у доклінічних та клінічних дослідженнях. Дані трейсери, на додаток до F-18 ФДГ, мають значний потенціал для майбутнього застосування серед ЛЖВ.

Література

1. A functional folate receptor is induced during macrophage activation and can be used to target drugs to activated macrophages / W. Xia, A..R. Hilgenbrink, E..L. Matteson [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 438-446.
2. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis / M..I. Cybulsky, K. Iiyama, H. Li [et al.] // *J Clin Invest*. – 2001. – Vol. 107. – P. 1255-1262.
3. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors / A. Carr, K. Samaras, S. Burton [et al.] // *AIDS*. – 1998. – Vol. 12. – P. 51-58.
4. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study / N. Obel, D..K. Farkas, G. Kronborg [et al.] // *HIV Med*. – 2010. – Vol. 11. – P. 130-136.
5. Absolute risk of venous and arterial thrombosis in HIV-infected patients and effects of combination anti-retroviral therapy / W..M. Lijfering, M. K. Ten Kate, H. G. Sprenger [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 4. – P. 1928-1930.
6. Aluminium fluoride-18 labeled folate enables in vivo detection of atherosclerotic plaque inflammation by positron emission tomography / J. M. U. Silvola, X. G. Li, J. Virta [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8. – P. 9720.
7. Antiinflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377. – P. 1119-1131.
8. Application of a novel CD206+ macrophage-specific arterial imaging strategy in HIV-infected individuals / M. V. Zanni, M. Toribio, M. Q. Wilks [et al.] // *J Infect Dis*. – 2017. – Vol. 215. – P. 1264-1269.
9. Arterial inflammation in patients with HIV / S. Subramanian, A. Tawakol, T. H. Burdo [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308. – P. 379-386.
10. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database / M. Durand, O. Sheehy, J. G. Bril [et al.] // *JAIDS*. – Vol. 57. – P. 245-253.

11. Association of Arterial and Lymph Node Inflammation with distinct inflammatory pathways in human immunodeficiency virus infection / A. Tawakol, A. Ishai, D. Li [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2017. – Vol. 2. – P. 163-171.
12. Atherosclerosis inflammation imaging with ^{18}F -FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations / J. H. F. Rudd, K. S. Myers, S. Bansilal [et al.] // *J Nucl Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 871-878.
13. Benefits and risks of statin therapy in HIV-infected population / M. Mosepele, O. J. Molefe-Baikai-Molefe, S. K. Grinspoon [et al.] // *Curr Infect Dis Rep.* – 2018. – Vol. 20. – P. 20.
14. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000 / P. Morlat, C. Roussillon, S. Henard [et al.] // *AIDS.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1181-1191.
15. Clinical molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in atherosclerotic plaque using ^{68}Ga -Pentixafor PET: correlation with cardiovascular risk factors and calcified plaque burden / D. Weinberg, J. T. Thackeray, G. Daum [et al.] // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59. – P. 266-272.
16. Combination Antiretroviral Therapy and the Risk of Myocardial Infarction / Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1993-2003.
17. Coronary artery disease and HIV; getting to the HAART of the matter / C. A. Mavroudis, B. Majumder, S. Loizides [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 1143-1153.
18. Costagliola D, and the clinical epidemiology group from the French hospital database / M. Mary-Krause, L. Cotte, A. Simon [et al.] // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17. – P. 2479-2486.
19. Cybulsky M.I. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis / M. I. Cybulsky, M. A. Gimbrone // *Science.* – 1991. – Vol. 251. – P. 788-791.
20. CXCR4 ligands: the next big hit? / Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K [et al.] // *J Nucl Med.* – 2017. – Vol. 58. – P. 77-82.
21. ^{64}Cu -DOTATATE for noninvasive assessment of atherosclerosis in large arteries and its correlation with risk factors: head-to-head comparison with ^{68}Ga -DOTATOC in 60 patients / C. Malmberg, R. S. Ripa, C. B. Johnbeck [et al.] // *J Nucl Med.* – 2015. – Vol. 56. – P. 1895-1900.
22. Detection and quantification of large-vessel inflammation with ^{11}C -(R)-PK11195 PET/CT / F. Lamare, R. Hinz, O. Gaemperli [et al.] // *J Nucl Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 33-39.
23. Detection of atherosclerotic inflammation by ^{68}Ga -DOTATATE PET compared to ^{18}F FDG PET imaging / J. M. Tarkin, F. R. Joshi, N. R. Evans [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 1774-1791.
24. Effects of antiretroviral therapy on immune function and arterial inflammation in treatment-naïve patients with human immunodeficiency virus infection / M. V. Zanni, M. Toribio, G. K. Robbins [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1. – P. 474-480.
25. Effects of statin therapy on coronary artery plaque volume and high risk plaque morphology in HIV-infected patients with subclinical atherosclerosis: a randomized double-blind placebo-controlled trial / J. Lo, M. T. Lu, E. J. Ihenachor [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 2. – P. 52-63.
26. Elevated ischemic stroke risk among women living with HIV infection / F. C. Chow, S. Regan, M. V. Zanni [et al.] // *AIDS.* – 2018. – Vol. 32. – P. 59-67.
27. Evaluation and comparison of ^{11}C -choline and calcification in aortic and common carotid arterial walls with combined PET/CT / K. Kato, O. Schober, M. Ikeda [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2009. – Vol. 36. – P. 1622-1628.
28. Fan J. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis / J. Fan, T. Watanabe // *J Atheroscler Thromb.* – 2013. – Vol. 10. – P. 63-71.
29. Feasibility of ^{11}C -acetate PET/CT for imaging of fatty acid synthesis in the atherosclerotic vessel wall / T. Derlin, C. R. Habermann, Z. Lengyel [et al.] // *J Nucl Med.* – 2011. – Vol. 52. – P. 1848-1854.
30. Feasibility of ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans-first results / J. Bucerius, J. Schmaljohann, I. Böhm [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2008. – Vol. 35. – P. 815-820.
31. Flinn W.R. Antithrombin III deficiency as a reflection of dynamic protein metabolism in patients undergoing vascular reconstruction

- / W. R. Flinn, M. D. McDananiel, J. S. Yao // *J Vasc Surg*. – 1984. – Vol. 1. – P. 888-895.
32. Fluorescence-based molecular imaging of porcine urinary bladder sentinel lymph nodes / H. J. Lee, C. V. Barback, C. K. Hoh [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 547-553.
33. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study / A. Abdelbaky, E. Corsini, A. L. Figueroa [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2013. – Vol. 6. – P. 747-754.
34. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease / Rominger A, Saam T, Wolpers S [et al.] // *J Nucl Med*. – 2009. – Vol. 50. – P. 1611-1620.
35. 18F-FDG PET/CT imaging detects arterial inflammation and early atherosclerosis in HIV-infected adults with cardiovascular disease risk factors / K. E. Yarasheski, E. Laciny, E. T. Overton [et al.] // *J Inflamm*. – 2012. – Vol. 9. – P. 22.
36. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with the human immunodeficiency virus: a systematic review and meta-analysis / A. S.V. Shah, D. Stelzle, K. K. Lee [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – P. 1100-1112.
37. Gupta S.K. Modulation of CXCR4 expression and SDF-1alpha functional activity during differentiation of human monocytes and macrophages / S. K. Gupta, K. Pillarisetti, P. G. Lysko // *J Leukoc Biol*. – 1999. – Vol. 66. – P. 135-143.
38. HIV infection and arterial inflammation assessed by 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET): a prospective cross-sectional study / A. Knudsen, A. M. F. Hag, A. Loft [et al.] // *J Nucl Cardiol*. – 2015. – Vol. 22. – P. 372-380.
39. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction / M. S. Freiberg, C. H. Chang, L. H. Kuller [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2013. – Vol. 173. – P. 614-622.
40. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor / Y. Feng, C. C. Broder, P. E. Kennedy [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 272. – P. 872-877.
41. Homocysteinemia in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy / E. Bernasconi, M. Uhr, L. Magenta [et al.] // *AIDS*. – 2001. – Vol. 15. – P. 1081-1082.
42. Hui D.Y. Effects of HIV protease inhibitor therapy on lipid metabolism / D. Y. Hui // *Prog Lipid Res*. – 2003. – Vol. 42. – P. 81-92.
43. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography / J. H. F. Rudd, E. A. Warburton, T. D. Fryer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2708-2711.
44. Imaging the cytokine receptor CXCR4 in atherosclerotic plaques with the radiotracer-68Ga-Pentixafor for PET / F. Hyafil, J. Pelisek, I. Laitinen [et al.] // *J Nucl Med*. – 2017. – Vol. 58. – P. 499-506.
45. In vivo 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients / A. Tawakol, R. Q. Migrino, G. G. Bashian [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P. 1818-1824.
46. Induction of fatty acid synthesis is a key requirement for phagocytic differentiation of human monocyte / J. Ecker, G. Liebisch, M. Englmaier [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. – Vol. 107. – P. 7812-7822.
47. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection / L. H. Kuller, R. Tracy, W. Belloso [et al.] // *PLoS Med*. – 2008. – Vol. 5. – P. 203.
48. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals / D. A. Duprez, J. Neuhaus, L. H. Kuller [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. 44454.
49. Insull W.Jr. Cholesterol, triglyceride, and phospholipid content of intima, media, and atherosclerotic fatty streak in human thoracic aorta / W. Jr. Insull, G. E. Bartsch // *J Clin Invest*. – 1966. – Vol. 45. – P. 513-523.
50. Lawal I. F-18 FDG PET/CT imaging of cardiac and vascular inflammation and infection / I. Lawal, M. Sathekge // *Br Med Bull*. – 2016. – Vol. 120. – P. 55-74.
51. Libby P. (2006) Inflammation and cardiovascular disease mechanisms / P. Libby // *Am J Clin Nutr*. – Vol. 83(suppl). – P. 456-460.
52. Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV / L. W. Musselwhite, V. Sheikh, T. D. Norton [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25. – P. 787-795.

53. McMurray H. F. Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes / H. F. McMurray, S. Parthasarathy, D. Steinberg // *J Clin Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 1004-1008.
54. Measurement of arterial activity on routine FDG PET/CT images improves prediction of risk of future CV event / A. L. Figueroa, A. Abdelbaky, Q. A. Truong [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1250-1259.
55. Measurement of ⁶⁸Ga-DOTATOC uptake in the thoracic aorta and its correlation with cardiovascular risk / R. Lee, J. Kim, J. C. Paeng [et al.] // *Nucl Med Mol Imaging.* – 2018. – Vol. 52. – P. 279-286.
56. Molecular pathology in vulnerable carotid plaques: correlation with [18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) / M. Graebe, S. F. Pedersen, L. Borgwardt [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2009. – Vol. 37. – P. 714-721.
57. Optimizing ¹⁸F-FDG PET/CT imaging of vessel wall inflammation: the impact of ¹⁸F-FDG circulation time, injected dose, uptake parameters, and fasting blood glucose levels / J. Bucorius, V. Mani, C. Moncrieff [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2014. – Vol. 41. – P. 369-383.
58. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance / A. Carr, K. Samaras, D. J. Chisholm [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1881-1883.
59. PET/CT imaging of chemokine receptor CCR2 in vascular injury model using targeted nanoparticles / H. P. Luehmann, E. D. Pressly, L. Detering [et al.] // *J Nucl Med.* – 2014. – Vol. 55. – P. 629-634.
60. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of nuclear medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis / J. Bucorius, F. Hyafil, H. J. Verberne [et al.] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 780-792.
61. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV cohort study / T. R. Glass, C. Ungsedhapand, M. Wolbers [et al.] // *HIV Med.* – 2006. – Vol. 7. – P. 404-410.
62. Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via inhibition of macrophage infiltration / T. Yamashita, S. Kawashima, M. Ozaki [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 969-974.
63. Radionuclide imaging of inflammation in atherosclerotic vascular disease among people living with HIV infection: current practice and future perspective / I. O. Lawal, A. O. Ankrah, A. C. Stoltz [et al.] // *European Journal of Hybrid Imaging.* – 2019. – Vol. 3. – P. 5-20.
64. Robotic-assisted fluorescence sentinel lymph node mapping using multi-nodal image-guidance in an animal model / M. A. Liss, S. P. Stroup, Z. Q. Cand [et al.] // *Urology.* – 2014. – Vol. 84. – P. 982.
65. Sene D. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections / D. Sene, J. C. Piette, P. Cacoub // *Autoimmune Rev.* – 2008. – Vol. 7. – P. 272-277.
66. Synthesis of phosphatidylcholine in rats with oleic acid-induced pulmonary edema and effects of exogenous pulmonary surfactant on its de novo synthesis / X. Gao, P. Qian, D. Cen [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – P. e0193719.
67. The association between HIV and atherosclerotic cardiovascular disease in sub-Saharan Africa / E. P. Hyle, B. M. Mayosi, K. Middlekoop [et al.] // *A systematic review. BMC Public Health.* – 2017. – Vol. 17. – P. 954.
68. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on T lymphocytes / C. C. Bleul, L. Wu, J. A. Hoxie [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1997. – Vol. 94. – P. 1925-1930.
69. 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.
70. 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.* — 2018. — Vol. 23. — P. 474-483.
71. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration / Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs

(DAD) Study Group // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 1417-1426.

72. Venous thrombosis among patients with AIDS / A. Majluf-Cruz, M. Silva-Estrada, R. Sánchez-Barboza [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2004. – Vol. 10. – P. 19-25.

**РАДИОНУКЛИДНА
ВІЗУАЛІЗАЦІЯ
АРТЕРІАЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ
У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ
З АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
СУДИН**

П.О. Король, О.В. Щербіна

В огляді розглянуто роль артеріального запалення в атерогенезі та етіопатогенні фактори, що обумовлюють зростання ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Показано, що запалення відіграє важливу роль на всіх фазах атеросклеротичного ССЗ. ВІЛ-інфіковані пацієнти мають підвищену схильність до ССЗ. Найбільш ефективним радіонуклідним методом візуалізації запального процесу в патогенезі ССЗ серед ВІЛ-інфікованих вважається F-18 ФДГ ПЕТ/КТ. На сучасному етапі було синтезовано декілька лігандів для візуалізації, які використовувалися з метою виявлення судинних запалень у доклінічних та клінічних дослідженнях. Ці трейсери, на додаток до F-18 ФДГ мають високий потенціал для майбутнього застосування серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ключові слова: атеросклероз, серцево-судинне захворювання, позитронна емісійна томографія, ВІЛ-інфекція.

**РАДИОНУКЛИДНАЯ
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
СОСУДОВ**

П.А. Король, О.В. Щербина

В обзоре рассмотрена роль артериального воспаления в атерогенезе и етиопато-

генные факторы, обуславливающие возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Показано, что воспаление играет важную роль на всех фазах атеросклеротического ССЗ. ВИЧ-инфицированные пациенты имеют повышенную склонность к ССЗ. Наиболее эффективным радионуклидным методом визуализации воспалительного процесса в патогенезе ССЗ среди ВИЧ-инфицированных считается F-18 ФДГ ПЭТ/КТ. На современном этапе было синтезировано несколько лигандов для визуализации, которые использовались с целью выявления сосудистых воспалений в доклинических и клинических исследованиях. Данные трейсеры, в дополнение к F-18 ФДГ имеют высокий потенциал для будущего применения среди ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистое заболевание, позитронная эмиссионная томография, ВИЧ-инфекция.

**RADIONUCLIDE IMAGING
OF ARTERIAL INFLAMMATION
IN HIV-INFECTED PATIENTS
WITH VASCULAR
ATHEROSCLEROSIS**

P. Korol, O. Shcherbina

The review examined the role of arterial inflammation in atherogenesis and the pathogenic factors responsible for the high risk of cardiovascular diseases (CVD) among HIV-infected patients. Inflammation has been shown to play an important role in all phases of atherosclerotic CVD. HIV-infected patients have an increased tendency to CVD. The most effective radionuclide method of imaging the inflammatory process in the pathogenesis of CVD among HIV-infected people is F-18 FDG PET/CT. At the present stage, several ligands for visualization were synthesized, which were used to identify vascular inflammation in pre-clinical and clinical studies. These tracers, in addition to F-18 FDG, have significant potential for future use among HIV-infected patients.

Key words: atherosclerosis, cardiovascular disease, positron emission tomography, HIV infection.

Диагностическое сопровождение радиохирургии метастазов в головной мозг

А.Б. Грязов¹, И.Н. Дыкан²,
Н.Н. Колотилов²

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»¹, г. Киев
ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»², г. Киев

ВТ – время транзита; ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; ДИ – доверительный интервал; ДКУ – динамическая контраст-усиленная; ДТИ – диффузионно-тензорные изображения; ИКД – измеряемый коэффициент диффузии; КВ – контрастное вещество; ЛР – локальный рецидив; МДКТ – мультidetекторная рентгеновская компьютерная томография; МРС – магнитно-резонансная спектроскопия; МРТ – магнитно-резонансная томография; НМКРЛ – немелкоклеточный рак лёгких; ОК – объема мозгового кровотока; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ПГ – перфузиография; ПЭТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография; рОК – регионарный объёмный кровоток; РХ – радиохирургия; СРХ – стереотаксическая радиохирургия; СОК – скорость объёмного кровотока; РН – радиационный некроз; Т1ВИ – Т1-взвешенное изображение; ФА – фракционная анизотропия; ФДГ – ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза; DCE – МРТ перфузия с динамическим контрастированием; DSC – МРТ динамически-восприимчивая перфузия; ktrans – коэффициент перехода; PASL – пульсовая артериальная спин-маркировка; RANO – The Response Assessment in Neuro-Oncology; SD – стандартное отклонение

Основные радиологические нейровизуализирующие технологии представлены МРТ, КТ, МДКТ, ОФЭКТ, ПЭТ [2-4]. Кроме стандартных последовательностей МРТ решающее значение для диагностики метастазов в головной мозг, для динамического наблюдения после проведения СРХ и определения предикторов эффективности лечения используются методики определения перфузии, ИКД и фракционной анизотропии ФА. Динамика изменений объема метастаза после СРХ имеет первостепенное значение для определения ответа опухоли на лечение, локального контроля ее роста и динамического наблюдения в перспективе. Рабочая группа RANO опубликова-

ла новый **список критериев эффективности СРХ**, включающий МРТ-показатели [49]. Исход лечения разделили на: полный ответ, частичный ответ, отсутствие ответа (стабильная динамика) и прогрессирование болезни. МРТ-критерии включали Т1ВИ-признаки накопления гадолиния, изменения T2/Flair, наличие новых очагов, изменения, указывающие на потребность в терапии кортикостероидами. Критерии RANO разработаны с целью повышения качества терапии и уменьшения количества и степени ее осложнений [8, 69].

Волюметрия метастазов головного мозга. После СРХ метастатические опухоли теряют правильную (простую) геометрическую форму. Наиболее доступный в клинической практике способ измерения предполагает определение наибольшего диаметра в 3 ортогональных плоскостях с последующим расчетом: $V = D1 \cdot D2 \cdot D3$ [1, 68]. Иногда объем очага условно сферической формы рассчитывают по формуле: $\text{объем} = (4/3) \cdot \pi r^3$. Для эллипсоида отдельный ортогональный радиус заменяется радиусом сферы. Очевидно, что погрешность (неопределённость) измерений в этом случае достаточно велика. Программное обеспечение, которое способно адекватно рассчитать объем очага с помощью точной сегментации, малодоступно для большинства онкологов и радиологов.

Исследование информативности **ДВИ, ДТИ и ИКД** в аспекте контроля роста злокачественных опухолей и их ответа на противоопухолевое лечение является одной из важных задач онкорadiологии [66]. Получение ДВИ и ДТИ важно и на этапе подготовки к СРХ (определение структурных характеристик метастаза и степени его гипоксии), и после РХ (оценка раннего ответа очага на лечение и выявление предикторов его эффективности) [21, 25, 39].

Известны предварительные выводы о том, что ДВИ могут быть использованы в качестве биомаркеров прогноза и ответа на лечение,

как первичных злокачественных опухолей, так и их метастазов в головной мозг [39, 56, 67]. Обоснованный интерес вызывают и изменения диффузионных процессов в тканях, окружающих церебральные метастатические очаги (зона перифокального отека).

В исследовании [67] особое внимание уделено минимальным значениям ИКД в метастазах в головной мозг. Показана важность измерений ИКД на границе опухоли с расчетом, так называемого, **коэффициента перехода ИКД**, который, независимо от локализации первичной опухоли, был предиктором эффективности лечения. Метастазы с резким изменением этого показателя на границе метастаза ($> 0,279$) выявлены в группе больных с меньшей общей выживаемостью. Согласно выводам исследования, коэффициент перехода ИКД является единственным значимым фактором успешности лечения в многомерном анализе (отношение рисков 0,54, 95 % ДИ 0,3–0,97, $p=0,04$).

В исследовании [9] описана оригинальная модель измерения коэффициента перехода ИКД. Полученные значения ИКД опухоли соответствуют данным, которые приводятся во многих других исследованиях метастазов в головной мозг, что позволяет использовать предложенные методы и протоколы в качестве стандартов [25, 40].

Естественно, что показатели ИКД в церебральных метастазах могут отличаться при различных морфологических типах первичной опухоли [9]. Этим различиям недостаточно для идентификации происхождения злокачественного процесса [9], возможно потому, что ИКД отражает более общие характеристики ткани – клеточность и плотноклеточность [66].

Действительно, ИКД ниже в метастазах низкодифференцированных меланомы или мелкоклеточного рака легких, в сравнении с метастазами карциномы молочной железы или прямой кишки. Иными словами, клеточность опухоли всегда обратно пропорциональна показателям ИКД. И это логично, поскольку более плотные клетки ограничивают диффузию (с оговоркой, что эта методика расчета карт ИКД не отражает более тонких различий между внутри- и внеклеточной диффузией [9, 40, 63]).

Патоморфологические исследования ткани метастазов в головном мозге показали, что плотная внеклеточная матрица коррелирует с низким ИКД, что также подчеркивает важную роль взаимодействия опухоли и перитумораль-

ной стромы [27, 33, 56]. Предположение о том, что ИКД предсказывает прогноз РХ, высказано в ряде исследований, в которых отражена эффективность использования этого показателя для определения стадии злокачественного процесса и прогноза лечения метастатического поражения головного мозга [27, 28, 33].

После проведения СРХ и/или облучения всего головного мозга среди множества использованных в многомерном анализе клинических факторов только изменение диффузии на границе опухоли (коэффициент перехода ИКД) независимо предсказало общую выживаемость. Это связано с тем, что более высокие показатели ИКД отражают более высокую клеточность в зоне роста метастаза и, следовательно, большую тенденцию к ЛР [14].

Важную роль для определения исхода РХ имеют и показатели ИКД в перитуморальной зоне метастазов в головной мозг [33, 34]. Ее МР-характеристики ранее изучались исключительно в плане оценки степени опухолевой инвазии ткани мозга, либо дифференциальной диагностики метастазов, например, с глиомами или абсцессом [24, 26].

Изучались уровни ИКД в различных участках перифокального отека. Известно, что метастазы меланомы имеют более высокое соотношение ИКД в «ближней», чем в «дальней» перитуморальной области. Этого не отмечено при церебральных метастазах НМКРЛ [28]. Такая закономерность объясняется особенностями васкуляризации новообразований. Меланома инфильтрирует окружающие ее сосуды, а метастазы аденокарциномы легкого стимулируют неангиогенез. В этом ракурсе для определения эффективности лечения и основных предикторов его эффективности перспективны исследования ИКД и коэффициента его перехода на границе мозг/метастаз в совокупности с изучением различий в структуре инфильтрации, васкуляризации, экспрессии белка и воспалительной реакции [28, 33, 37].

Из количественных способов оценки региональной церебральной гемодинамики наиболее информативными считаются **КТ-ПГ** и **МРТ-ПГ**. Преимущества этих малоинвазивных методов очевидны — минимальная инвазивность, высокая чувствительность в оценке тканевой микроциркуляции, высокая разрешающая способность, короткое время исследования в рамках стандартных протоколов и, наконец, воспроизводимость результатов с

течением времени [7, 12, 16, 52]. Наибольшее распространение получила ПГ на основе внутривенного введения КВ (МДКТ и МРТ). Динамическая регистрация транзита болюса КВ отражает его прохождение по сосудам, переход в периваскулярное пространство и перераспределение в ткани. Для количественной оценки этого процесса используются основные гемодинамические тканевые характеристики: мозговой кровоток, объем мозгового кровотока, среднее время транзита крови. Региональный объем мозгового кровотока определяется как процент объема крови, содержащейся в единичном элементе объема мозговой ткани [35, 51]. Определение повышенной или сниженной перфузии в патологическом очаге важно, как при первичной диагностике опухоли, так и при послеоперационном выявлении ЛР и его дифференциальной диагностике с рубцовыми и постлучевыми изменениями [57].

ПГ активно применяется в дифференциальной диагностике послеоперационного продолженного роста опухоли и РН. В первом случае она повышена вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера и формирования неоваскулярной сети. При РН, когда стенки сосудов также повреждены, перфузия, тем не менее, чаще снижена за счет преобладания ишемической составляющей в зоне радиационного повреждения. В участках РН возрастает и время прохождения болюса КВ [45, 60, 63].

На основании КТ-ПГ проводили дифференциальную диагностику ЛР и РН: получены высокие показатели объема кровотока и линейного кровотока, а также сокращенное среднее ВТ крови при возобновлении злокачественного роста. По мнению авторов КТ-ПГ имеет преимущества перед МРТ-ПГ в случаях кровоизлияния в ткань опухоли или наличия кальцинатов, которые могут артефицировать изображения при использовании динамической МР-ПГ [41]. В последующих исследованиях [12] установлен факт наличия корреляционной связи между нарушением проницаемости микрососудистого русла и гистотипом злокачественной опухоли; определена роль перфузионной КТ-ПГ в дифференциальной диагностике интрацеребральных, в том числе опухолевых, процессов; выявлена тесная корреляция объема кровотока с нарушением проницаемости сосудов и биомаркерами ангиогенеза новообразования.

Существует два основных способа МРТ-ПГ: T2*-взвешенная динамически чувствительная

и взвешенная по T1 динамически контрастно усиленная перфузия. Оба метода предполагают получение повторяющихся серийных изображений во время прохождения крови через опухоль. Процесс маркируется КВ или эндогенными магнитными индикаторами [30, 36].

Углубленный анализ физических основ DSC МР-ПГ изложен в работе [32]. ДКУ МРТ-ПГ, известная также как болюсное контрастное усиление или перфузионно-взвешенная визуализация, – метод, в котором первое прохождение болюса гадолиний-содержащего КВ через ткань мозга мониторируется T2*ВИ [17]. Восприимчивый (чувствительный) эффект парамагнитного контрастного вещества приводит к потере сигнала в кривой интенсивность сигнала/время. Из этих данных могут быть получены параметрические карты ОК) и СОК. Региональные значения ОК и СОК могут быть получены в области интереса. В нейроонкологии ОК является самым надежным и широко используемым параметром [23, 32, 41].

ДКУ МРТ-ПГ (DCE) отражает проницаемость капилляров в метастатических очагах и основана на восприимчивости серии T1ВИ до, во время и после перехода во внеклеточное пространство низкомолекулярного КВ на основе гадолиния. Кривая интенсивность/время отражает совокупность тканевой перфузии, сосудистой проницаемости и внесосудистого внеклеточного пространства [32, 36, 45, 53, 59].

В отличие от обычной контрастно-усиленной МРТ, которая попросту показывает контрастное усиление в одной точке во времени, визуализация DCE МРТ-ПГ отображает накопление, плато и вымывание (выведение) контрастирующего вещества в очаге, тем самым обеспечивая понимание сущности внутритканевых процессов на микрососудистом уровне [32].

Чаще всего методика DCE МРТ-ПГ основывается на двухкамерной модели – сосудистое (плазменное) и внесосудистое (внеклеточное) пространство [32]. Наиболее часто используемая величина – k_{trans} – имеет различные интерпретации в зависимости от скорости тока крови и проницаемости сосудов. При высокой сосудистой проницаемости выведение гадолиний-содержащего КВ определяется только скоростью кровотока, который и отражает коэффициент перехода. При низкой проницаемости сосудов КВ удерживается в их просвете и k_{trans} в основном отражает проницаемость микроциркуляторного русла. Несмотря на вы-

шеописанную двойственность оценки, коэффициент перехода (k_{trans}) продемонстрировал воспроизводимые измерения проницаемости при опухолях головного мозга [32, 59].

Высокая степень васкуляризации интрацеребральных новообразований, как правило, количественно определяется на основании МРТ-ПГ и выражается показателем ОК опухоли (мл/100 г ткани мозга). СОК определяется как объем крови, прошедшей данный участок мозга за единицу времени – одну минуту (мл/100 г/мин) [4].

Расчет среднего ВТ крови является более сложным, но этот показатель может быть определен как средний временной интервал (с) перехода крови из артериального русла в венозное. В злокачественной опухоли с развитой хаотичной неоваскулярной сетью ВТ зависит не только от количества сосудов, но и от их извитости и количества шунтов.

Наиболее изученным показателем перфузии является СОК [4]. Диагностическое, а особенно прогностическое, значение ОК и ВТ окончательно не определены и требуют дальнейшего изучения, несмотря на их признанную информативность при ишемических инсультах [17,20, 50].

Исследователи считают, что с помощью ДКУ МРТ-ПГ возможно определить гистопатологический класс опухолей головного мозга [12, 30]. Аналогичные выводы сформулированы и в отношении динамической Т1-взвешенной МРТ- ПГ [8].

Показано увеличение среднего рОК у 27 нелеченных пациентов с глиомами. Это исследование доказало, что изменение гемодинамических характеристик контрастного болюса, называемое относительной рециркуляцией, коррелирует со степенью злокачественности опухоли, при том, что рОК и региональная рециркуляция являются независимыми величинами [44]. Другие исследователи утверждают, что наиболее адекватная оценка степени злокачественности опухоли возможна с использованием показателя ОК. При обследовании 17 нелеченных пациентов с подтвержденными биопсией глиомами и солитарными метастазами в головной мозг не обнаружено существенных различий информативности показателей объемного и линейного кровотоков (рОК и рСОК). В этом исследовании авторы, используя спин-эхо динамическую чувствительную МРТ-ПГ, определили, что пороговая

величина рОК 2,9 мл/100г/мин с показателями чувствительности 91 % и специфичности 83 % позволяют отличить опухоли высокой степени злокачественности. Для порогового значения рОК 3,6 мл/100г эти показатели составили соответственно 73 % и 100 % [23].

Тесная положительная корреляция между перфузионными параметрами и степенью дифференцировки опухоли также была установлена и с использованием ДКУ Т1-взвешенной МРТ-ПГ. Различия в значениях k_{trans} между IV, II и III степенью злокачественности опухолей были статистически значимыми при недостоверном различии константы переноса между II и III степенью злокачественности. Разница средних величин общей (суммарной) проницаемости стала статистически значимой между всеми степенями злокачественности новообразований при условии включения в расчеты скорости обратного тока. По мнению авторов, граничное значение 0,03 в проницаемости капилляров церебральной опухоли позволяет отличить высокую степень злокачественности с положительной прогностической значимостью 90 % и отрицательной прогностической значимостью 75 % [22]. Следует, однако, отметить, что вышеупомянутые показатели недостаточно специфичны.

Дифференциальная диагностика РН и ЛР опухоли является особенно сложной проблемой в нейроонкологии, равно как и лечение этих радикально различных процессов. Для решения этой задачи стандартного контрастно-усиленного МРТ или КТ-сканирования оказывается, как правило, не достаточно. Индуцированное излучением повреждение гематоэнцефалического барьера приводит к проникновению гадолиниевых соединений в интерстиций и формированию характерной кольцевидной формы усиления, которое может имитировать ЛР опухоли. Сроки выявления подобных изменений зачастую не имеют дифференциально-диагностического значения, поскольку РН может развиваться по прошествии от 6 месяцев до нескольких лет после дистанционной РТ или РХ. В эти сроки велика вероятность и ЛР. В наибольшей мере разрешению этой проблемы препятствует факт одновременного существования обоих процессов – опухолевые клетки часто присутствуют в зоне облученных тканей.

МРТ-ПГ карты точнее, чем обычные МРТ-изображения в дифференциации ЛР и РН, но информативность метода нельзя признать до-

статочной. РН обычно сопровождается уменьшением рОК, в то время как для ЛР характерно увеличение скорости регионарного кровотока. Так, по данным авторов [54], выполнивших обследование 20 пациентов с увеличением размеров облученных очагов путем градиент-эхо динамически чувствительной МРТ-ПГ, показатели рСОК более 2,6 мл/100г/мин всегда указывают на ЛР, а рСОК менее 0,6 мл/100г/мин – на РН.

Более обнадеживающие результаты были получены при использовании метода Т1-взвешенной МРТ-ПГ, который обеспечивает формирование изображений микроциркуляции за пределами первого прохождения контрастного болюса. В исследовании [31] группы из 95 больных с помощью эмпирической модели исследования скорости контрастного усиления смогли достоверно различить ЛР, РН и сочетание обоих процессов. Обнаружено, что РН и ЛР контрастно усиливаются с различной скоростью. Средний максимальный ее уровень составляет 5,85 при ЛР (1,78 стандартного отклонения – SD), 1,90 – при РН (0,78 SD), и 2,79 (1,03 SD) – в сложных (смешанных) случаях РН+ЛР. Разница между этими тремя группами была статистически значимой ($p < 0,001$) с доверительным интервалом 95 % и выше во всех парах.

Оценка микрососудистой проницаемости на основе динамической контрастной МРТ-ПГ существенно расширила представление о патофизиологии опухолевого процесса. При гистологически подтвержденных результатах продемонстрированы существенные различия степени проницаемости капилляров в рецидивировавших метастатических опухолях головного мозга и в участках РН. В исследовании [61] показано, что структура капилляров головного мозга в ранее облученных тканях остается малоизмененной, чем и обеспечивает гематоэнцефалическую барьерную функцию. Стенки микрососудов в зоне ЛР имеют достаточно широкие межклеточные щели, что делает их проницаемыми для макромолекул [70].

Исследователи [32] доказывают, что показатели регионарной гемодинамики динамической контрастной МРТ-ПГ позволяют констатировать нарушение гематоэнцефалического барьера. Результаты МРТ-ПГ коррелируют с таковыми для ПЭТ. Установлено, что снижение ОК (менее 1,7 мл/100г), выявленное при МРТ-ПГ, и отсутствие метаболической активности по данным ^{18}F ДГ ПЭТ характерно для РН. В

свою очередь очаги ЛР отличались повышением ОК (более 2,2 мл/100 г) и метаболизма глюкозы, а уровень ОК = 2,0 мл/100г может свидетельствовать о регрессии или о прогрессировании патологического процесса. Высокая достоверность выводов подтверждена статистическими показателями диагностической эффективности. Показатели чувствительности и специфичности достигли 100 %.

Мнения специалистов в отношении эффективности ПЭТ в дифференциальной диагностике рецидивировавших метастатических опухолей головного мозга весьма неоднозначны. Если одни исследования свидетельствуют о высокой точности этого метода [37, 38], то другие утверждают, что ПЭТ недостаточно чувствительна для решения этой задачи. Важным обстоятельством, препятствующим широкому использованию ПЭТ, является ограниченная ее доступность для пациентов (недостаточное количество соответствующего оборудования, высокая стоимость) [20].

Протонная МРС также используется для дифференциации ЛР и РН [19]. Продемонстрирована важность выявления метаболических изменений внутричерепных новообразований, развившихся после лучевой терапии, с помощью протонной МРС. В ряде публикаций указано и на возможность идентификации ЛР [64] и его дифференциальной диагностики с РН [46]. Существенным недостатком этих исследований с точки зрения изучаемой проблемы является их сосредоточенность на рецидивирующих глиомах.

Определенные надежды в дифференциальной диагностике возобновления роста метастазов в головной мозг возлагаются на новые количественные показатели. Одним из них является **очаговый коэффициент**, который интегрирует данные T2ВИ и T1ВИ+с и представлен гипointенсивным очагом на T2ВИ и зоной, накапливающей контраст на T1ВИ. Очаговый коэффициент использовали в дифференциальной диагностике ЛР и РН после СРХ [13]. Установлено, что показатель выше 0,6 характерен для ЛР (чувствительность 100 %, специфичность 32 %); ниже 0,3 – для РН (80 % и 96 %, соответственно); в пределах 0,3-0,6 – при сочетании данных патологий (15 % и 100 %, соответственно).

Попытки подтвердить эти результаты [18] оказались не столь убедительными. Так, при обследовании пациентов с послеоперационной

морфологической верификацией диагноза (51 наблюдение) установлено, что чувствительность и специфичность очагового коэффициента более 0,6 для ЛР составляла 59 % и 41 %, соответственно. Для РН уровень очагового коэффициента ниже 0,3 оказался практически не чувствительным (8 %), однако достаточно высокоспецифичным (91 %). В случаях сочетания ЛР и РН показатель чувствительности равен 0, специфичности – 64 %.

Столь существенное расхождение результатов с диаметрально противоположными выводами в отношении информативности очагового коэффициента может быть объяснено несоответствием изображений метастатического очага на T1ВИ+с и T2ВИ. Эта гипотеза высказана и обоснована [65].

Исследователи вывели закон «T1+с/T2 соответствия», которое показывает насколько совпадают границы очагов на МРТ изображениях, взвешенных по T2 и по T1 – контрастно усиленному. На основании результатов обследования 68 пациентов установлено, что полное «T1+с/T2 соответствие» более характерно для продолженного роста опухоли ($p < 0,0001$), а несоответствие «T1+с/T2» – для РН ($p < 0,0001$). Чувствительность и специфичность данного дифференциально-диагностического критерия составили соответственно 83,3 % и 91,1 %.

Попытка подтверждения описанных выше данных в 2014 г. потерпела неудачу. Обследование 49 пациентов с метастазами в головной мозг не выявило корреляционной связи между размерами новообразований, определенными по T1ВИ+с и T2ВИ ($p=720$ для одномерных и $p=489$ для мультимерных анализов предоперационного «T1+с/T2 соответствия») [34].

Наиболее перспективными нейровизуализирующими технологиями, позволяющими отличить возобновление опухолевого роста от РН при метастазировании злокачественных новообразований в головной мозг, в настоящее время признаны ДВИ МРТ и ДТИ МРТ.

Формирование ДВИ основывается на движении молекул воды и отражает свободное их перемещение во внеклеточном пространстве, проникновение через сосудистую стенку и клеточную мембрану. Весьма важным является наличие адекватного количественного показателя этого процесса – ИКД, более высокие показатели которого характерны для РН, более низкие – для ЛР. Степень и достоверность различий уровней ИКД после РХ лечения ме-

тастазов в головной мозг при ЛР, РН и псевдопрогрессировании патологического процесса практически не изучены.

Принцип ДТИ схож с таковым у ДВИ (основан на изменении направления движения протонов) и предполагает вычисление карт ФА, среднего коэффициента диффузии и ИКД. В работе [29] было установлено, что показатели ФА меньше в опухоли, чем в белом веществе проводящих путей, и даже меньше, чем в очаге РН, возможно вследствие лучевой деструкции аксонов. Средний ИКД для очага РН составляло $1,62 \cdot 10^{-3}$ мм²/с и для ЛР – $1,34 \cdot 10^{-3}$ мм²/с.

Получены данные об успешной дифференциальной диагностике РН и ЛР на основании комплексного радионуклидного обследования – ПЭТ + ОФЭКТ [38, 62]. Обнаружена высокая специфичность радионуклида ²⁰¹таллия [62]. Тем не менее, проблема дифференциальной диагностики РН и ЛР остается актуальной, несмотря на многочисленные работы, посвященные этой проблеме [12, 15, 29].

Еще одним важным элементом дифференциальной диагностики постлучевых изменений является идентификация псевдопрогрессии [11, 15, 58] и псевдоответа опухоли на лечение. И хотя стереотаксическая пункционная биопсия остается золотым стандартом в решении этого вопроса, риск инвазивного вмешательства заставляет искать более информативные неинвазивные методы диагностики [20].

Причем речь идет уже не столько о структурной диагностике, сколько о функциональной, к которой относят ПГ, ПЭТ и ОФЭКТ [20, 48, 62].

Авторы проводят сопоставление функциональных методик исследования для выбора наиболее информативных и доступных. При этом различия результатов научных изысканий могут быть весьма существенными. Например, в статье [62] приводят следующие показатели диагностической информативности ОФЭКТ с ²⁰¹Tl: специфичность – 82,7-91 % и чувствительность – 82,8-90 % для первичных глиом и метастазов в головной мозг. В исследовании [55], напротив, при аналогичных протоколах радионуклидных исследований чувствительность составила 50 %, специфичность – 63 %.

На ведущую роль в решении этой актуальной проблемы, определяющей не только качество диагностики, но и с выбор дальнейшей тактики лечения, начинает претендовать МРТ-ПГ на основе PASL [17, 44, 48, 50].

В частности, в исследовании [20] отдают предпочтение МРТ-PASL-ПГ: специфичность этого метода в дифференциальной диагностике РН и ЛР в отличие от ОФЭКТ и ПЭТ достигает 100 %. Доказано, что МРТ-PASL-ПГ более информативна, чем динамически-восприимчивая DSC [17].

Анализ литературы, посвященной проблеме повышения эффективности лечения метастазов злокачественных опухолей в головной мозг, позволил сделать следующие заключения.

Ранняя традиционная конкуренция между технологиями, так называемой, «единичной обработки» метастазов в головной мозг сменилась решением комплексных клинических проблем в смысле парадигм лечения. Целесообразность использования облучения всего головного мозга в качестве основной терапии подвергается сомнению со всеми вытекающими плюсами и минусами этого процесса.

Концепция однократного высокоточного РХ воздействия развивается в качестве нового стандарта, а роль гипофракционированной РХ еще подлежит окончательному уточнению. С расширением общих представлений более дифференцированные вопросы остаются нерешенными. К ним следует отнести: клинические аспекты, продолжительность выживания, качество жизни, специфические постлучевые реакции, потенциальные комбинации лечения больных с радиорезистентными и множественными метастазами, метастазами больших размеров. Дальнейшие исследования требуют детальной оценки доказательств во всех клинических аспектах. Из них наиболее актуальными являются:

ранний ответ на СРХ метастазов в головной мозг и ранние объективизируемые предикторы эффективной терапии: объемная регрессия, состояние диффузионных процессов и микроциркуляции (тканевая перфузия) облученных очагов;

состоятельность гипоксической радиосенсибилизации, как способа преодоления ограничений СРХ;

диагностическая эффективность МРТ и МДКТ технологий в дифференциальной диагностике рецидива метастатического процесса в головном мозге, псевдопрогрессии заболевания и РН после СРХ;

алгоритм оптимального диагностического сопровождения больных после СРХ метастазов в головной мозг.

В значительной степени эти аспекты проблемы исследованы и доказательно изложены в фундаментальной работе [2].

Постскрипtum. Очень часто исследователи одной и той же проблемы (работая практически на одних и тех же технологиях, а иногда и на одинаковой аппаратуре) из разных стран получают противоречивые результаты. Это нашло определенное отражение и в нашем обзоре. Оказалось, что этот феномен идентифицирован, существует и обсуждается в глобальном масштабе в течение не менее последних 10 лет (обсуждение не затронуло отечественную медицинскую науку, по крайней мере, авторам не известны проблемно-ориентированные публикации на эту тему).

Проект, направленный на проверку воспроизводимости опубликованных результатов в онкологии изложен в статье [43]. Проект не вызывает энтузиазма у исследователей, которым предлагают добровольно предоставить свои результаты для проверки на воспроизводимость. Такая реакция понятна, так как, скорее всего, если результаты и будут воспроизведены, то только частично.

Главной причиной невоспроизводимости является чрезвычайная вариабельность, характерная для биологических систем вообще и многократно усиленная в случае раковых опухолей [5].

В последние годы наблюдается все более широкое признание слабости, которая присуща нашей системе фундаментальных и доклинических исследований. Это было эмпирически выявлено в доклинических исследованиях из-за невозможности воспроизведения большинства выводов, опубликованных в высокорейтинговых журналах. Частота невоспроизводимости варьирует от 75 % до 90 %, это совпадает с оценкой, что около 85 % биомедицинских исследований полностью бессмысленны. Невоспроизводимость прослеживается по всему спектру биомедицинских исследований. Например, ни одно из 52 предсказаний не было подтверждено в рандомизированных клинических исследованиях [10]. Авторы дают объяснение происходящего: «Ключевым моментом невоспроизводимости являются общие фундаментальные недостатки в принятой в настоящее время исследовательской практике. Нет четкого консенсуса относительно того, что входит в понятие “воспроизводимое исследование”. Присущая биологическим системам

изменчивость означает, что не следует ожидать обязательного воспроизведения результатов в мельчайших подробностях. Логично, что один или два основных вывода, которые возникают из научной работы, должны выдерживать проверку. Удивляет не то, что исследователи не могут точно воспроизвести эксперимент (это естественно). Шокирует то, что во многих случаях основной вывод не подтверждается, даже если повторные эксперименты проводятся теми же исследователями, но “слепым” способом, то есть, когда они не знают, где опытные, а где контрольные образцы. В этом случае имеет место хорошо известный статистикам фактор предубежденности, когда исследователи знают, где у них опыт, а где контроль, и знают, какой результат следует ожидать, если проверяемая ими гипотеза верна. Этот фактор давно описан для результатов доклинических и клинических испытаний. Эмпирические оценки доклинических исследований выявили массу других проблем и в том числе то, что эксперименты не повторялись, что использовались некорректные контроли, что качество диагностики не тестировалось и, что использовались неверные статистические тесты. Кроме того, исследователи часто выбирают наилучший результат для публикации, а не суммируют полный набор данных. Такая практика в целом и приводит к тому, что не только отдельные эксперименты не воспроизводятся, но и главный вывод той или иной статьи не подтверждается.

Невоспроизводимость, согласно [10], имеет два типа: облигатная, неизбежно свойственная системе (inherent), и методическая, происходящая из несовершенства метода анализа. Последняя может быть неизбежной из-за отсутствия адекватных методов анализа данной системы или следствием неверного планирования эксперимента и контролей. Облигатная невоспроизводимость может быть связана с высокой степенью вариабельности биологических систем, в частности, опухолей.

Как бы там ни было, если уровень воспроизводимости даже 50 %, – это катастрофа для попыток создать системное количественное описание биологических явлений с помощью компьютерных технологий, даже самых мощных методов вычислений.

Раковая опухоль сочетает в себе сложное многообразие клеток, каждая из которых обладает собственными сигнальными каскадами, особенностями аппаратов репликации,

транскрипции и т.д. и претерпевает многочисленные изменения на пути формирования опухоли как сложной развивающейся системы со всеми ее признаками и свойствами, позволяющими противостоять противораковым агентам и индуцировать ту внутриопухольную клеточную гетерогенность, которая делает опухоль уникальной для каждого пациента. В этом отношении рак отличается от всех других болезней [5, 47].

Литература

1. Голанов А.В. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования/ Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р.// Злокачественные опухоли. – 2015. – №4 (специальный выпуск 2). – С. 58-65.
2. Грязов А.Б. Радиохирургические и диагностические лучевые технологии в лечении и диагностическом сопровождении больных с метастатическим поражением головного мозга: дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.23 / Андрей Борисович Грязов; [Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины; Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины]. – Киев, 2017. – 266 с.
3. Інформативність радіологічної навігації стереотаксичної біопсії при вогнищевих ураженнях головного мозку / Я. П. Зинькевич, І. М. Дикан, В. Д. Розуменко [та інші] // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2016. – № 4. – С. 53-60.
4. Колотилов Н. Н. Перфузия: скорость объемного кровотока / Н. Н. Колотилов // Лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2011. – № 3. – С. 53-57.
5. Принципиально низкая воспроизводимость молекулярно-генетических исследований рака / И. В. Алексеенко, В. В. Плешкан, Г. С. Монастырская [и др.] // Генетика. – 2016. – Том 52, № 7. – С 745-760.
6. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320 / P. W. Sperduto, M. Wang, H. I. Robins [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2013. — Vol. 85. — P. 1312-1318.

7. Accuracy and reliability assessment of CT and MR perfusion analysis software using a digital phantom / K. Kudo, S. Christensen, M. Sasaki [et al.] // *Radiology*. — 2013. — Vol. 267. — P. 201-211.
8. Ahluwalia M. S. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis / M. S. Ahluwalia, G. H. Barnett // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2015. — Vol. 87. — P. 449-457.
9. Appert diffusion coefficients in tumors characterized by genotype / M. D. Jenkinson, T. S. Smith, A. R. Brodbelt [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2011. — Vol. 26, N 6. — P. 1405-1412.
10. Begley C.G. Reproducibility in science: improving the standard for basic and preclinical research / C. G. Begley, J. P. Ioannidis // *Circ. Res.* 2015. — V. 116(1). — P. 116-126. Access: Doi 10.1161/CIRCRESAHA.114.303819.
11. Brandsma D. Pseudoprogression and pseudoresponse in the treatment of gliomas / D. Brandsma, M. J. van den Bent // *Curr. Opin. Neurol.* — 2013. — Vol. 22. — P. 633-638.
12. Can permeability measurements add to blood volume measurements in differentiating tumefactive demyelinating lesions from high grade gliomas using perfusion CT? / R. Jain, S. Ellika, N. L. Lehman [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2013. — Vol. 97. — P. 383-388.
13. Can standard magnetic resonance imaging reliably distinguish recurrent tumor from radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases? A radiographic-pathological study / I. M. Dequesada, R. G. Quisling, A. Yachnis [et al.] // *Neurosurgery*. — 2008. — Vol. 63. — P. 898-903; discussion 904.
14. Cerebral peritumoral oedema study: does a single dynamic MR sequence assessing perfusion and permeability can help to differentiate glioblastoma from metastasis? / P. Lehmann, G. Saliou, G. de Marco [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 81. — P. 522-527.
15. Challenges with the diagnosis and treatment of cerebral radiation necrosis / S. T. Chao, M. S. Ahluwalia, G. H. Barnett [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2013. — Vol. 87. — P. 449-457.
16. Characterization of Glioma Microcirculation and Tissue Features Using Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging / M. Iima, O. Reynaud, T. Tsurugizawa [et al.] // *Invest. Radiol.* — 2014. — Vol. 49, N 7. — P. 485-490.
17. Comparative analysis of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion measurements of brain tumors / J. Jiang, L. Zhao, Y. Zhang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2014. — Vol. 7, N 6. — P. 2790-2799.
18. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery / A. L. Stockham, A. L. Tievsky, S. A. Koyfman [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2012. — Vol. 109. — P. 149-158.
19. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis / J. P. Rock, D. Hearshen, L. Scarpace [et al.] // *Neurosurgery*. — 2012. — Vol. 51. — P. 912-919.
20. Diagnostic Accuracy of PET, SPECT, and Arterial Spin-Labeling in Differentiating Tumor Recurrence from Necrosis in Cerebral Metastasis after Stereotactic Radiosurgery / G. Lai, A. Mahadevan, D. Hackney [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2015. — Vol. 66. — P. 1204-1212.
21. Diagnostic Utility of Diffusion Tensor Imaging in Differentiating Glioblastomas from Brain Metastases / S. Wang, S. J. Kim, H. Poptani [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2014. — Vol. 35, N 5. — P. 928-934.
22. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging / R. F. Barajas, J. S. Chang, P. K. Sneed [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2009. — Vol. 30, N 2. — P. 367-372.
23. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings / I. C. Chiang, Y. T. Kuo, C. Y. Lu [et al.] // *Neuroradiology*. — 2014. — Vol. 46. — P. 619-627.
24. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: A review of neuron-oncologic imaging strategies / N. Verma, M. C. Cowperthwaite, M. G. Burnett [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2013. — Vol. 15, N 5. — P. 515-534.
25. Differentiation between high and low grade tumours in paediatric patients by using apparent diffusion coefficients / L. Porto, A. Jurcoane, D. Schwabe [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2013. — Vol. 17, N 3. — P. 302-307.
26. Differentiation of recurrent brain tumor versus radiation injury using diffusion tensor imaging in patients with new contrast-enhancing le-

- sions / P. C. Sundgren, X. Fan, P. Weybright [et al.] // *Magn. Reson. Imaging*. — 2014. — Vol. 24. — P. 1131-1142.
27. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas / S. Sinha, M. E. Bastin, I. R. Whittle, J. M. Wardlaw // *Am. J. Neuroradiol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 520-527.
28. Diffusion-weighted MRI characteristics of the cerebral metastasis to brain boundary predicts patient outcomes / Rasheed Zakaria, Kumar Das, Mark Radon [et al.] // *BMC Medical Imaging*. — 2014. — Vol. 14. — P. 26.
29. Distinction between postoperative recurrent glioma and radiation injury using MR diffusion tensor imaging / J. L. Xu, Y. L. Li, J. M. Lian [et al.] // *Neuroradiology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 1193-1199.
30. Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T / H. B. W. Larsson, A. E. Hansen, H. K. Berg [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2013. — Vol. 27. — P. 754-762.
31. Dynamic imaging of intracranial lesions using fast spin echo imaging: differentiation of brain tumors and treatment effects / J. D. Hazle, E. F. Jackson, D. F. Schomer [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2011. — Vol. 7. — P. 1084-1093.
32. Early changes measured by magnetic resonance imaging in cerebral blood flow, blood volume, and blood-brain barrier permeability following dexamethasone treatment in patients with brain tumors / L. Ostergaard, F. Hochberg, J. Rabinov [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2011. — Vol. 90. — P. 300-305.
33. Early diffusion weighted magnetic resonance imaging can predict survival in women with locally advanced cancer of the cervix treated with combined chemo-radiation / G. Somoye, V. Harry, S. Semple [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2012. — Vol. 22, N 11. — P. 2319-2327.
34. Extent of perilesional edema differentiates radionecrosis from tumor recurrence following stereotactic radiosurgery for brain metastases / J. E. Leeman, D. A. Clump, J. C. Flickinger [et al.] // *NeuroOncol.* — 2014. — Vol. 15, N 12. — P. 1732-1738.
35. Elevated peritumoural rCBV values as a mean to differentiate metastases from high-grade gliomas / S. Blasel, A. Jurcoane, K. Franz [et al.] // *Acta Neurochir. (Wien)*. — 2013. — Vol. 152. — P. 1893-1899.
36. Evaluation of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MRI in the differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis / V. A. Larsen, H. J. Simonsen, I. Law [et al.] // *Neuroradiology*. — 2013. — Vol. 55. — P. 361-369.
37. Extent of peritumoral brain edema correlates with prognosis, tumoral growth pattern, HIF-1 α expression and angiogenic activity in patients with single brain metastases / T. Spanberger, A. S. Berghoff, C. Dinhof [et al.] // *Clin. Exp. Metastasis*. — 2013. — Vol. 30, N 4. — P. 357-368.
38. ^{18}F -FDOPA PET for differentiating recurrent or progressive brain metastatic tumors from late or delayed radiation injury after radiation treatment / K. J. Lizarraga, M. Allen-Auerbach, J. Czernin [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 2014. — Vol. 55. — P. 30-36.
39. Fractional Change in Apparent Diffusion Coefficient as an Imaging Biomarker for Predicting Treatment Response in Head and Neck Cancer Treated with Chemoradiotherapy / M. Matoba, H. Tuji, Y. Shimode [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2014. — Vol. 35, N 2. — P. 379-385.
40. Hope T. The effect of gradient sampling-schemes on diffusion metrics derived from probabilistic analysis and tract-based spatial statistics / T. Hope, L. T. Westlye, A. Bjornerud // *Magn. Reson. Imaging*. — 2012. — Vol. 30. — P. 402-412.
41. In vivo correlation of tumor blood volume and permeability with histological and molecular angiogenic markers in gliomas / R. Jain, J. Gutierrez, J. Narang [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2011. — Vol. 32. — P. 388-394.
42. Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases / M. J. McGirt, G. F. Woodworth, A. L. Coon [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2015. — Vol. 102. — P. 897-901.
43. Kaiser J. The cancer test // *Science*. — 2015. — V. 348(6242). — P. 1411-1413. Access: doi 10.1126/science.348.6242.1411
44. Kim T. Quantitative MRI of cerebral arterial blood volume / T. Kim, S. G. Kim // *Open Neuroimag. J.* — 2011. — Vol. 5. — P. 136-145.
45. Lacerda S. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors / S. Lacerda, M. Law // *Neuroimaging. Clin. N Am.* — 2015. — Vol. 19. — P. 527-557.
46. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury / A. E. Elias, R. C. Carlos, E. A. Smith [et al.] // *Acad. Radiol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 1101-1108.

47. Merlo L.M. Cancer as an evolutionary and ecological process / L.M. Merlo, J.W. Pepper, B.J. Reid // *Nat. Rev. Cancer.* — 2006. — V. 6(12). — P. 924-935.
48. Mullins M. E. Comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging / M. E. Mullins, K. Kwong // *Acad. Radiol.* — 2015. — Vol. 17. — P. 282-290.
49. Nieder C. Brain metastases research 2008–2012: systematic review of highly cited articles / C. Nieder, S. T. Astner, A. L. Grosu // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2013. — Vol. 107. — P. 1002-1008.
50. Noise reduction in 3D perfusion imaging by attenuating the static signal in arterial spin tagging (ASSIST) / F. Q. Ire, J. A. Frank, D. R. Weinberger [et al.] // *Magn. Reson. Med.* — 2014. — Vol. 44. — P. 92-100.
51. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors / C. Calli, O. Kitis, N. Yuntun [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 58, N 3. — P. 394-403.
52. Perfusion magnetic resonance imaging predicts patient outcome as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and nonsurgical treatment of low-grade gliomas / M. Law, S. Oh, G. Johnson [et al.] // *Neurosurgery.* — 2014. — Vol. 58. — P. 1099-1107.
53. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions / M. Essig, M. S. Shiroishi, T. B. Nguyen [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2013. — Vol. 200, N 1. — P. 24-34.
54. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques / T. Sugahara, Y. Korogi, M. Kochi [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1306-1315.
55. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery / K. Mitsuya, Y. Nakasu, S. Horiguchi [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2010. — Vol. 99. — P. 81-88.
56. Preoperative diffusion-weighted imaging of single brain metastases correlates with patient survival times / A. S. Berghoff, T. Spanberger, A. Ilhan-Mutlu [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, N 2. — e55464.
57. Provenzale J. M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics / J. M. Provenzale, S. Mukundan, M. Dewhirst // *Am. J. Roentgenol.* — 2005. — Vol. 185. — P. 763-767.
58. Pseudoprogression after Radiotherapy with concurrent temozolomide for high-grade glioma: clinical observations and working recommendations / C. Chaski, B. Neyns, A. Michotte [et al.] // *Surg. Neurol.* — 2014. — Vol. 72. — P. 423-428.
59. Pseudoprogression in patients with glioblastoma: added value of arterial spin labeling to dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging / Y. J. Choi, H. S. Kim, G. H. Jahng [et al.] // *Acta Radiol.* — 2013. — Vol. 54. — P. 448-454.
60. Radiological progression of cerebral metastases after radiosurgery: assessment of perfusion MRI for differentiating between necrosis and recurrence / F. W. Hoefnagels, F. J. Lagerwaard, E. Sanchez [et al.] // *J. Neurol.* — 2013. — Vol. 256. — P. 878-887.
61. Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil / T. Kamiryo, M. B. Lopes, N. F. Kassell [et al.] // *Neurosurgery.* — 2014. — Vol. 49. — P. 409-415.
62. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors / S. Matsunaga, T. Shuto, H. Takase [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2013. — Vol. 85. — P. 47-52.
63. Structural and functional effects of metastases in rat brain determined by multimodal MRI / S. Serres, C. J. Martin, M. Sarmiento Soto [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 134, N 4. — P. 885-896.
64. Sundgren P. C. MR spectroscopy in radiation injury / P. C. Sundgren // *Am. J. Neuroradiol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 1469-1476.
65. T_1/T_2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery / H. Kano, D. Kondziolka, J. Lobato-Polo [et al.] // *Neurosurgery.* — 2010. — Vol. 66, N 3. — P. 486-491.
66. Ternovoy N. K. Quantifiable tumor diffusion coefficient (review 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. 70-79.
67. The reliability of routine clinical post-processing software in assessing potential diffusion-weighted MRI —biomarkers in brain metastases / R. Zakaria, K. Das, M. Bhojak [et al.] // *Magn. Reson. Imaging.* — 2014. — Vol. 32, N 3. — P. 291-296.
68. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications / S. R. Sharpton, E. K. Oermann, D. T. Moore [et al.] // *Neurosurgery.* — 2014. — Vol. 74, N 1. — P. 9-15.

69. Tsao M. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases / M. Tsao, W. Xu, A. Sahgal // *Cancer*. — 2012. — Vol. 118. — P. 2486-2493.

70. Vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain mesastases after SRS / N. Nonoguchi, S. Miyatake, M. Fukumoto [et al.] // *J. NeuroOncol.* — 2014. — Vol. 112. — P. 201-207.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ РАДИОХИРУРГИИ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

А.Б. Грязов, И.Н. Дыкан, Н.Н. Колотилов

Обзор литературы охватывает 70 источников 2001-2018 гг. Описана информативность основных радиологических нейровизуализирующих технологий (магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультidetекторной компьютерной томографии (МДКТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии; позитронной эмиссионной компьютерной томографии) в определении раннего ответа на стереотаксическую радиохимию (СРХ) метастазов в головной мозг, прогнозирования эффективной радиохимию, объемной регрессии, оценки состояния диффузионных процессов и микроциркуляции (тканевая перфузия) облученных очагов.

Представлена диагностическая эффективность МРТ и МДКТ технологий в дифференциальной диагностике рецидива метастатического процесса в головном мозге, псевдопрогрессии заболевания и радионекроза после СРХ. Описан алгоритм оптимального диагностического сопровождения больных после СРХ метастазов в головной мозг. Указано на общемедицинский феномен принципиальной невоспроизводимости результатов исследований рака.

ДІАГНОСТИЧНИЙ СУПРОВІД РАДІОХІРУРГІЇ МЕТАСТАЗІВ У ГОЛОВНИЙ МОЗОК

А.Б. Грязов, І.М. Дикан, М.М. Колотілов

Огляд літератури охоплює 70 джерел 2001-2018 рр. Описана інформативність основних

радіологічних нейровізуалізуючих технологій (магнітно-резонансної томографії (МРТ), мультidetекторний комп'ютерної томографії (МДКТ), емісійної комп'ютерної томографії; позитронної емісійної комп'ютерної томографії) у визначенні ранньої відповіді на стереотаксичну радіохірургію (СРХ) метастазів в головний мозок, прогнозуванні ефективної радіохірургії, об'ємної регресії, оцінки стану дифузійних процесів і мікроциркуляції (тканинна перфузія) опромінених вогнищ.

Представлена діагностична ефективність МРТ і МДКТ технологій в диференціальній діагностиці рецидиву метастатичного процесу в головному мозку, псевдопрогресії захворювання і радіонекроза після СРХ. Описано алгоритм оптимального діагностичного супроводу хворих після СРХ метастазів в головний мозок. Зазначено на загальномедичний феномен принципової невідтворюваності результатів досліджень раку.

DIAGNOSTIC SUPPORT OF RADIOSURGERY AT BRAIN METASTASES

*A.B. Gryazov, I.N. Dykan,
N.N. Kolotilov*

The literature review covers 70 sources from 2001-2018. The informativeness of the main radiological neuroimaging technologies is described – magnetic resonance imaging (MRI), multi-detector computed tomography (MDCT), single-photon emission computed tomography; positron emission computed tomography) in determining the early response to stereotactic radiosurgery (SRS) of brain metastases, in predicting effective radiosurgery, volumetric regression, in assessing the state of diffusion processes and microcirculation (tissue perfusion) of irradiated foci.

The diagnostic effectiveness of MRI and MDCT technologies in the differential diagnosis of metastatic process in the brain recurrence, disease pseudoprogression, and radionecrosis after SRS is presented.

An algorithm for the optimal diagnostic support of patients after SRS of brain metastases is described. The general medical phenomenon of the fundamental irreproducibility of cancer research results is indicated.

Repurposing of Drugs: Radiological Aspect

N.N. Kolotilov¹, A. Alekseyenko²,
I.V. Andrushchenko^{1,3}, S. Anton⁴

SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"¹, Kyiv
Martin Health Physician Group Family Medicine², Florida, USA
Bogomolets National Medical University³, Kyiv
EMEX Medical⁴, Geretsried, Germany

Repurposing or repositioning of drugs applied in medical practice is the trend under a new adequate unambiguously understood term, although it existed before (for example, applying known drugs for a new purpose) [5-8, 11, 12]. The repurposing of drugs allows to apply well-established schemes for the synthesis of biologically active compounds, to avoid carrying out the scientific research necessary for the introduction of new drugs into medical practice, according to pharmacokinetics, carcinogenicity, acute and chronic toxicity, cardiotoxicity, nephrotoxicity, allergenicity, and further down the list. It is prompt and economic. Repurposing corresponds to the idea of the society existence at the present time – the transition from excessive consumption of resources to their rational application and competent modification/conversion [12].

In oncology, the repurposing programs covers the search for drugs (The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) project), which have antitumor activity or potentiate the antitumor drugs action (among the well-known and widely used drugs nononcologic diseases treatment are acetylsalicylic acid, vitamin D, digoxin, diclofen, indomethacin, clopidogrel, caffeine, melatonin, metformin, pentoxifylline, phenytoin), the analysis of the application possibility of already known antitumor drugs for the treatment of any new nosological forms of non-oncologic diseases (methotrexate, olivomycins, actinomycin) [8, 10-12].

The reason for searching for antitumor properties among other drugs is the fact that the signaling pathways in the cell are characterized by a large number of cross-interactions and some of them can inhibit the tumor cells' proliferation [12]. For re-profiling, the following methods are used [12].

Blind search or intuitive screening method.

At blind search for drugs, the pharmacological and biological molecule properties are not taken into account, the choice of drugs is often based on the intuition of the researcher.

Method based on the search for compounds acting on a specific molecular target.

Method based on the data analysis of the properties and effects of chemical compounds.

Method based on the analysis of changes in the profile of genes' expression under the action of compound.

Method based on the analysis of signaling pathways involved in the drug action. This method is similar to the previous approach, except that the analysis also includes data on the known components of the signaling or metabolic pathways and data on protein-protein interactions to build a cascade specific for a particular disease.

Method based on the analysis of specific mechanisms of disease development. This approach is aimed at identifying the molecular mechanism of the pathology development through the application of an expanded data composition – analysis of protein interaction patterns, signaling pathways, OMIX technology databases – and the drugs' repurposing based on these data. In domestic radiology, these methods are applied in a varying degree [11].

The purposes of the article is to state, within the framework of repurposing and future sudden relevance and demand the information on budget drugs for the long-term maintenance of increased body resistance.

Drugs long-term maintenance of increased radioresistance of the body. In case of prolonged external exposure with a low power, doses of radiation protection drugs are used to prevent the

long-term effects of radiation (cancer, leukemia, cataracts, reduced life expectancy), to increase the body's resistance to harmful factors of non-radiation-induced nature (rather than reducing mortality from non-developing acute radiation disease). The application of long-term maintenance of increased radioresistance drugs reduces mandatory psycho-emotional stress and related functional disorders [4].

Drugs for long-term maintenance of increased body radioresistance are different from radioprotectors in that the radioprotective effect is not principle for them, they can be used many times and for a long time. With a single irradiation in damaging doses, FUD drugs of this group does not exceed 1.2 [4]. Drugs for long-term maintenance of increased body resistance to radiation: immunomodulators of exogenous origin (prodigiosan), hormonal drugs (diethylstilbestrol), galenian preparations (**extract of Eleutherococcus, lemongrass tincture, tincture of ginseng**), vitamin-amino acid complexes (amitetravit, tetrapolevit), metabolitotropy (glutotropy) (vitamin box, amino acid complexes (amitetravit, tetrafolebit), metabolitotrops (riboxin and preparations of succinic acid). **Succinic acid** (butanedioic acid, ethane-1,2-dicarboxylic acid, Fig. 1). Lethal dose (LD_{50}): orally – 2.26 g/kg (rats). Food supplement E363. The human body, producing about 200 g of succinic acid daily, uses it for its own needs.

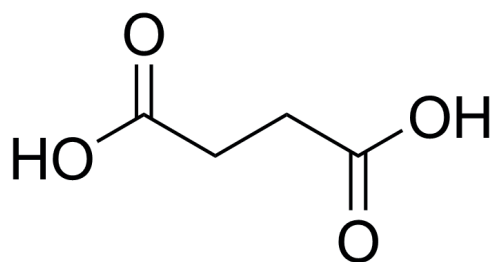


Fig. 1. Succinic acid.

When choosing a drug, preference should be given to tablet forms containing its sodium (most bioavailable) salt and providing a single dose with 1 tablet of a dose of 5-10 mg/kg body weight, based on sodium succinate, or 3-6 mg/kg body weight, based on succinic acid [4].

At irradiation in doses that cause bone marrow form of acute radiation disease (light, 1-2 Gy; moderate, 2-4 Gy; severe, 4-6 Gy; extremely heavy, more than 6 Gy), on the background of an increase in ambient temperature to 40°C and

more, the radioprotective efficacy of succinic acid preparations is higher than at normal or lowered ambient temperature [2-4].

Cytoflavin (natural components of the body's metabolism: succinic acid + NADP + riboflavin + riboxin), when applied at a dose of 6.5 Gy in rats, had a radioprotective effect: it increased mainly hematological indicators of nonspecific immunity. Animal survival increased by 40 %, and lifetime increased by 30 % compared with the control group [3].

The radioprotective effect of mexidol after a single injection in doses of 5 mg/kg and 25 mg/kg exceeds the effect of prophylactic course injection of the drug for 3 weeks in corresponding daily doses. With a single injection of Mexidol, in contrast to the course, the dose increasing to 25 mg/kg provides a more pronounced preventive radioprotective effect [2].

Riboxin (inosine) is a nucleoside consisting of hypoxanthine bound to the ribose (ribofuranose) residue via the β -N9-glycosidic bond (Fig. 2) [1, 9]. Metabolic agent, the precursor of ATP.

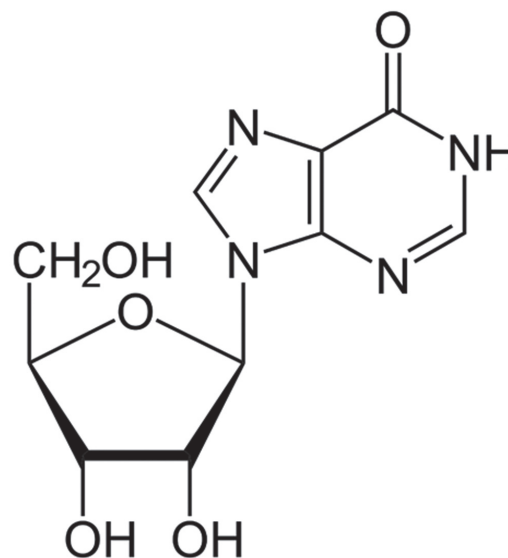


Fig. 2. Riboxin.

Riboxin is a purine derivative. It has an anabolic effect. It activates myocardial metabolism, increases the activity of a series of enzymes of the Krebs cycle, stimulates the nucleotides' synthesis. It inhibits the process of destruction of the ischemic cardiomyocytes' sarcolemma and provides intracellular transport of energy. By improving microcirculation, the drug reduces the zone of necrosis and myocardial ischemia size. It has antihypoxic, metabolic and antiarrhythmic

effects; increases the myocardium energy balance, improves coronary circulation, prevents the effects of intraoperative renal ischemia. It is directly involved in glucose metabolism and contributes to the activation of metabolism in hypoxic conditions and in the absence of ATP. It activates the metabolism of pyruvic acid to ensure the normal process of tissue respiration, and also contributes to the activation of xanthine dehydrogenase; stimulates the nucleotides' synthesis, enhances the activity of certain enzymes of the Krebs cycle. Penetrating into the cells, it increases the energy level, has a positive effect on the metabolic processes in the myocardium, increases the heart contractions strength and contributes to a more complete relaxation of the myocardium in diastole, resulting in an increase in the ACI. It reduces platelet aggregation, activates tissue regeneration (especially the myocardium and gastrointestinal mucosa).

In 2007, the Formulary Committee of the Russian Academy of Medical Sciences classified riboxin as «outdated drugs with unproven efficacy.»

In conditions of prolonged low dose irradiation, riboxin is applied of 0.4 g dosage, which corresponds to 2 tablets 2 times a day. Riboxin can be used to alleviate the acute effects of short-term irradiation: once at a dose of 2.4 g 1 hour before the intended irradiation. The duration of the radioprotective effect of the drug in these conditions is about 2 hours, and repeated use of riboxin in this dose is possible no earlier than after 1 day [9].

At the same time, riboxin was positioned as a protection means against the damaging effects of radiation in small and sublethal doses at acute exposure and as a protection means at prolonged irradiation. riboxin was recommended as a protection means for emergency crews when entering an area with high levels of radiation, but the rationale for this recommendation seems to be insufficient [9]. Riboxin in terms of anti-radiation effect manifestation behaves like a hybrid drug that combines the features of oxide- and cytomodulators. The indicator of riboxin anti-radiation efficacy has not yet been determined [9].

Conclusion

Knowledge of the full real spectrum of drug activity certainly helps to prevent polypragmasia, and is more economically advantageous.

Antiradiation drugs are selected by the body itself, and we only offer them. The possibility of long-term administration is an important advantage of riboxin and succinic acid.

Financing and conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

Literature

1. Вартанян Л. П. Радиобиологические основы и перспективы применения рибоксина при лучевой терапии новообразований // Мед. радиология. – 2003. – № 5. – С. 62-66.

2. Гринштейн О. Я. Экспериментальное исследование профилактического радиопротекторного действия мексидола, ЛБК-149 и «альфа»-токоферола: дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.25 / Оксана Яковлевна Гринштейн; [Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ]. – Старая Купавна, 2002. – 221 с.

3. Джалалов И. М. Биохимические и гематологические реакции в механизме повышения радиорезистентности организма под влиянием физической нагрузки: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 03.00.04; 14.00.16 / Джалалов Исроил Маликович; [С.-Пб. НИИ физ. культуры, Центр. науч.-исслед. рентгенорадиол. инт]. – СПб., 2000. – 25 с.

4. Ивницкий Ю. Ю. Пути повышения радиорезистентности персонала объектов атомной энергетики / Ю. Ю. Ивницкий, А. Н. Гребенюк, В. Л. Рейнюк, В. И. Легеза // Проблемы безопасности атомных электростанций і Чернобиля. – 2005. – Вип. 3, ч. 1. – С. 127 – 133.

5. Колотилов Н. Н. Новые компоненты спектра фармакологической активности лекарственных средств, применяемых в оториноларингологии / Н. Н. Колотилов // Журнал ушных, носовых і горловых хвороб. – 1999. – № 3. – С. 75-79.

6. Колотилов Н. Н. Ближайшие результаты применения нового отечественного йодсодержащего неопиоидного анальгезирующего препарата – амизона при лучевой терапии больных раком гортани / Н. Н. Колотилов, Л. Г. Розенфельд, Т. А. Бухтиарова // Журнал ушных, носовых і горловых хвороб. – 1998. – № 4. – С. 49-52.

7. Колотилов М. М. Застосування нового вітчизняного імуномодулятора бластену при

променевій терапії хворих на рак гортані / М. М. Колотілов, Л. Г. Розенфельд, Д. І. Заболотний // Укр. радіол. журнал. – 1998. – № 6. – С. 314-315.

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

9. Рождественский Л. М. Классификация противолучевых средств в аспекте их фармакологического сигнала и сопряженности со стадией развития лучевого поражения / Л. М. Рождественский // Радиационная биология. радиоэкология. – 2017. – № 2. – С. 117-135.

10. Смит Б. Х. Широкий диапазон клинического применения фенитоина / Б. Х. Смит, Дж. Дрейфус; пер. с англ. В. А. Богомольный. – М.: Медицина, 1993. – 272 с.

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

12. Variants and perspectives of drug repurposing for cancer treatment / A. V. Savinkova, E. M. Zhidkova, L. R. Tilova [et al.] // Siberian Journal of Oncology. – 2018. – Vol. 17 (3). – P. 77–87. Access doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-77-87.

REPURPOSING OF DRUGS: RADIOLOGICAL ASPECT

*N.N. Kolotilov,
A. Alekseenko, I.V. Andrushchenko,
S. Anton*

Repurposing or re-positioning of drugs applied in medical practice is a trend under a new adequate and clearly understood term that existed before (for example, application of known drugs for a new purpose).

The purpose of the article is to state, within the framework of repurposing and future sudden relevance and demand, the information on budget drugs for a long-term maintaining of increased body radioresistance.

Drugs for the long-term maintenance of increased body radioresistance are described: riboxin and succinic acid. The possibility of long-term administration is an important advantage of riboxin and succinic acid. The knowledge of the full real spectrum of available drugs, undoubtedly, allows to prevent polypragmasy and economically more profitable.

ПЕРЕПРОФІЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: РАДІОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

*М.М. Колотілов, А. Alekseenko,
І.В. Андрющенко, S. Anton*

Перепрофілювання або перепозиціонування лікарських засобів (ЛЗ), які використовуються в медичній практиці – тренд під новим адекватним однозначно зрозумілим терміном, який існував і раніше (наприклад, використання відомих ЛЗ за новим призначенням).

Мета статті – викласти в рамках перепрофілювання та майбутньої раптової актуальності і потреби інформацію про бюджетні ЛЗ тривалої підтримки підвищеної радіорезистентності організму. Описано ЛЗ тривалої підтримки підвищеної радіорезистентності організму: рібоксин і бурштинова кислота.

Можливість тривалого прийому – важлива перевага рібоксина і янтарної кислоти. Знання повного реального спектру активності ЛЗ, безумовно, дозволяє запобігти поліпрагмазії і економічно більш вигідно.

ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ

*Н.Н. Колотилова, А. Alekseenko,,
И.В. Андрющенко, S. Anton*

Перепрофилирование или перепозиционирование лекарственных средств (ЛС), используемых в медицинской практике – тренд под новым адекватным однозначно понимаемым термином, который существовал и ранее (например, использование известных ЛС по новому назначению).

Цель статьи – изложить в рамках перепрофилирования и будущей внезапной актуальности и потребности информацию о бюджетных ЛС длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма. Описаны ЛС длительного поддержания повышенной радиорезистентности организма: рибоксин и янтарная кислота. Возможность длительного приёма – важное достоинство рибоксина и янтарной кислоты. Знание полного реального спектра активности доступных ЛС, безусловно, позволяет предотвратить полипрагмазии и экономически более выгодно.

Своевременная ультразвуковая диагностика, тактика ведения и родоразрешения беременной с центральным предлежанием плаценты и ее одновременным прорастанием в послеоперационный рубец

Д.Р. Шадлун¹, В.Д. Зукин²,
А.И. Мухомор³

Родильный дом «ЛЕЛЕКА»¹, г. Киев
Клиника репродуктивной
медицины «Надия»², г. Киев
Клиническая больница
«Феофания»³, г. Киев

Предлежание плаценты (лат. *placenta praevia*, где *prae* – «перед», *via* – «на пути») – аномалии расположения плаценты, при которых, прикрепляясь в нижнем сегменте матки, она закрывает частично или полностью внутренний зев шейки матки. При этом плацента находится ниже предлежащей части плода, то есть, перекрывает плоду путь наружу [4-8].

Различают три варианта предлежания: **центральное** или **полное предлежание плаценты** – внутренний зев матки перекрывается плацентой полностью; **боковое** или **неполное** – плацента перекрывает внутренний зев матки на 2/3; **краевое предлежание** – плацента перекрывает внутренний зев шейки матки на 1/3 [1,2].

Именно предлежание плаценты является одним из самых распространенных осложнений предшествующих оперативным родам при последующих беременностях. Частота возникновения предлежания плаценты составляет в среднем от 0,1 % до 1 % от общего числа родов. Часто возникает у рожавших повторно, в 75-80 % всех случаев, а также после аборта или септических заболеваний вследствие аборта или родов [3-6].

Основная гипотеза возникновения предлежания – дистрофические изменения слизистой оболочки матки. Другая возможная причина – миома матки. У первородящих предлежание объясняют малой двигательной активностью на фоне заболеваний сердца, печени или почек [11, 12].

Доказана чёткая причинная связь аномалий расположения плаценты с количеством кесаревых сечений и наличием рубцов на матке. Риск предлежания плаценты, составляющий 0,26 % при первой беременности, возрастает в линейной зависимости от количества рубцов на матке, достигая 10 % при наличии в анамнезе 3 и более кесаревых сечений [5-7]. Риск приращения предлежащей плаценты у беременной при 1 кесаревом сечении в анамнезе составляет 11-24 % и увеличивается до 67 % после 4 и более перенесенных операций [6-8]. Именно при предлежании плаценты наблюдается максимальная частота приращения и прорастания плаценты (*placenta accreta*).

Отмечено десятикратное увеличение частоты вставания плаценты за последние 50 лет по всему миру [3]. Эта патология практически всегда сопровождается массивными кровотечениями, при которых нередко требуется весь комплекс реанимационных мероприятий. Материнская смертность по разным данным доходит до 50 % и более (особенно в не диагностированных пренатально случаях) [1,2].

Исследование плаценты является важной частью каждого акушерского ультразвукового исследования. От состояния плаценты во многом зависит состояние плода, его рост и развитие. Состояние плаценты может быть точно и аккуратно оценено при эхографии. Точное место расположения плаценты определяется по отношению к плоду и к

оси шейки матки. Также может оцениваться структура плаценты и маточно-плацентарное прикрепление. Адекватным стандартом диагностики предлежания и вставания плаценты являются трансабдоминальное/трансвагинальное УЗИ и МРТ [3,10-13].

Плацента легко визуализируется, начиная с 14 недели беременности. Нормальная плацента на 16-й неделе беременности занимает половину внутренней поверхности матки. В сроке 36-40 недель плацента занимает от 1/4 до 1/3 площади внутренней поверхности матки. Сокращение матки может имитировать плаценту или образование в стенке матки, перерастяжение мочевого пузыря – эхографическую картину предлежания плаценты (ложноположительное заключение) [10].

Проведена ретроспективная клинико-анамнестическая оценка своевременной ультразвуковой диагностики, тактики ведения и родоразрешения беременной с центральным предлежанием плаценты и ее одновременным прорастанием в послеоперационный рубец. **Клиническое наблюдение.** Пациентка К., 1981 г., беременность – 21 неделя + 5 дней. Дата последней менструации: 22.06.2018 г. Обратилась для прохождения первого скринингового исследования, по результатам которого определены центральное предлежание плаценты и внеоболочечная внутриматочная гематома.

Акушерский анамнез. 4 аборта. 2008 г. – своевременные патологические роды на 38 неделе, кесарево сечение; мальчик 3100 г; 2010 г. – своевременные патологические роды на 38 неделе, кесарево сечение; девочка, 2950 г; 2013 г. – своевременные патологические роды на 38 неделе, кесарево сечение; мальчик, 3150 г.

Гинекологический анамнез: не отягощён. **Экстрагенитальные заболевания:** 2008 г. — радикальная операция по поводу менингиомы левой лобной доли головного мозга.

МРТ обследование 16.11.2018 г. (аппарат 1,5 Тл). Центральное предлежание плаценты. Толщина плаценты от 15 мм до 37 мм. Прорастание плаценты передней стенки нижнего сегмента матки (placenta percreta) без вовлечения стенки мочевого пузыря. Плотное прикрепление плаценты на задней стенке нижнего сегмента матки (placenta increta). Внеоболочечная внеплацентарная гематома

верхнего сегмента матки толщиной до 7 мм, протяженностью до 70 мм, объёмом до 22 см³. Патологические изменения у плода не определяются.

УЗИ 16.11.2018 г. (рис 1-3). Выявлены классические эхографические признаки центрального предлежания и вставания плаценты: отсутствие гипоэхогенной зоны между миометрием и плацентой (частота признака – 92,8 % по данным [10]); истончение или отсутствие миометрия над плацентой (71,4 % [10]); неровный контур материнской поверхности плаценты (67,9 % [10]); лакуны в ткани плаценты с турбулентным током крови при доплерографии (53,5 % [10]).

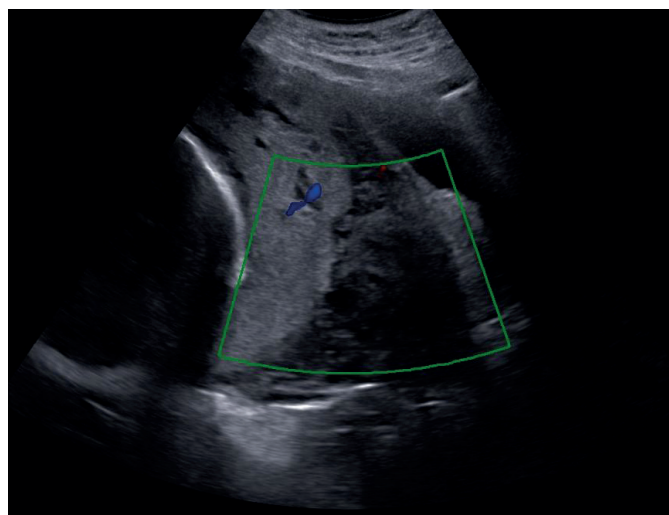


Рис. 1. В-режим и режим ЦДК: признаки центрального предлежания плаценты в сроке беременности 28-29 недель.

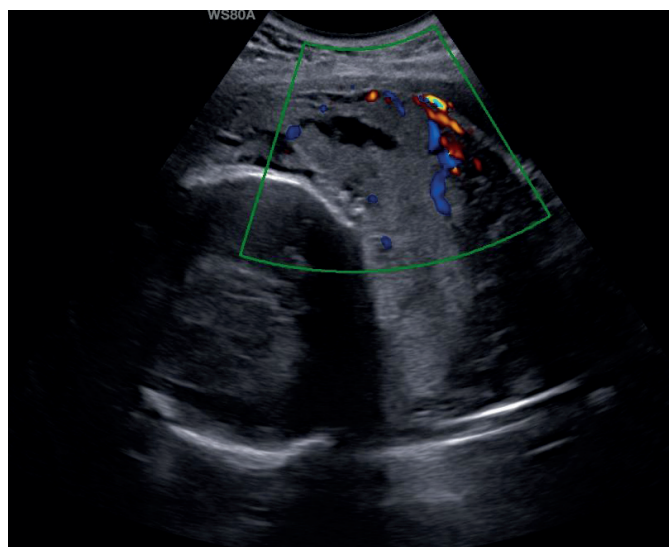


Рис. 2. Признаки предлежания плаценты и послеоперационный рубец.

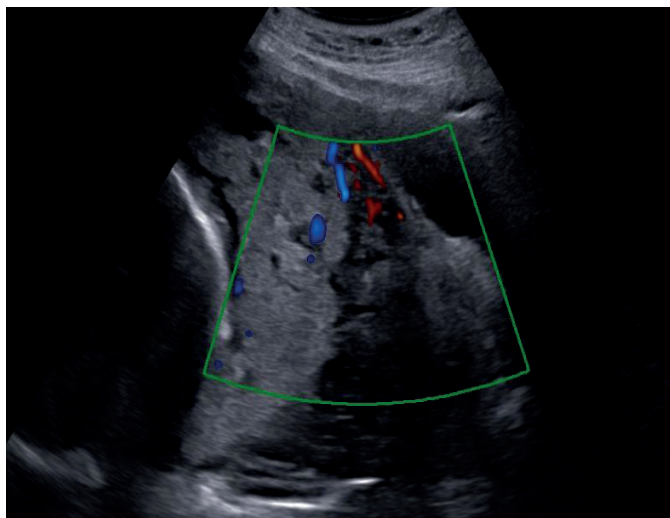


Рис. 3. В-режим и режим ЦДК УЗИ-признаки центрального предлежания плаценты в сроке беременности 28-29 недель.

С учетом результатов УЗИ составлен индивидуальный план оперативного родоразрешения. **21.03.2019 г.** роды IV, преждевременные: на 33 неделе + 5 дней. **Операция.** Предварительно выполнена катетеризация обоих мочеточников и маточных артерий с обеих сторон (через бедренные артерии). Срединным разрезом вскрыта передняя брюшная стенка, в брюшной полости признаки выраженной спаечной болезни (3 кесаревых сечения в анамнезе). После разъединения спаек произведен корпоральный разрез на матке, извлечена живая недоношенная девочка (1900 г, 44 см), передана неонатологам. Пуповина лигирована, опущена в полость матки. Целость матки восстановлена. Во время операционной паузы произведена эмболизация маточных артерий. В проекции нижнего сегмента матки резкое истончение серозной оболочки матки за счет предлежащей в рубец плаценты с выраженным сосудистым выпячиванием (“грыжей”). Вскрыта пузырно-маточная складка, с техническими сложностями мочевого пузырь тупо отсепарован от серозной оболочки матки. По верхнему и нижнему краю в пределах здоровой ткани “грыжа” иссечена, удалена вместе с плацентой (участок прорастания размерами 5x12 см). На края здоровой мышцы матки наложены зажимы, гемостаз. Края разреза матки ушиты отдельными узловыми швами по Петербургскому. С участием урологов восстановлена стенка мочевого пузыря (с проверкой состоятельности швов). Перитонизация, дополнительное прошивание левой стенки матки (вместе с круглой связкой), гемостаз полный. Хирургиче-

ская стерилизация маточных труб. Дренирование брюшной полости (через две контрапертуры). Передняя брюшная стенка восстановлена послойно. Общая кровопотеря составила около 2500 мл, во время операции аппаратом Cell-Saver отмыто и возвращено 900 мл эритроцитарной массы. Течение послеоперационного периода без особенностей, на 10-е сутки женщина выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. На момент написания статьи ребенку исполнилось 6 месяцев, его физическое и психомоторное развитие нормальное.

Комментарии. Клиническое наблюдение интересно во многих аспектах: теоретическом (парадоксы: несоответствие между проявлениями и потенциалом жизнеспособности; многоликости здоровья и жизнеспособности; сосуществование жизнеспособности и здоровья с болезнью), практическом (своевременная идентификация центрального предлежания и врастания плаценты; применение органосохраняющей технологии: селективной эмболизации маточных артерий), организационном (слаженная эффективная работа акушеров-гинекологов, анестезиологов, ангиохирургов, трансфузиологов, урологов).

Необходимо отметить, что в мета-анализе 20 исследований (МРТ обследования 1080 беременных) доказано, что пренатальная МРТ обладает превосходной диагностической точностью при определении глубины и топографии плацентарной инвазии (табл. 1). Но эти результаты получены в исследованиях, в которых МРТ визуализация проводилась после УЗИ, и могут не отражать его реальную диагностическую эффективность при выявлении тяжести этих нарушений [13].

Таблица 1.
Диагностическая эффективность МРТ при определении placenta accreta, placenta increta and placenta percreta [13].

Анатомия	Чувствительность, %	Специфичность, %
placenta accreta	94,4 95,0% ДИ 15,8-99,9	98,8 95,0% ДИ 70,7-100,0
placenta increta	100,0 95,0% ДИ 75,3-100,0	97,3 95,0% ДИ 93,3-99,3
placenta percreta	86,5 95,0% ДИ 74,2-94,4	96,8 95,0% ДИ 93,5-98,7

В проспективном продольном исследовании (210 женщин) показано, что эхография обладает большой эффективностью при определении глубины инвазии плаценты при применении к группе населения со специфическими факторами риска аномалий (табл. 2), таких как предлежание плаценты и предшествующее кесарево сечение или операция на матке [9].

Таблица 2.

Диагностическая эффективность эхографии при определении глубины инвазии у женщин с риском аномально инвазивной плаценты [9].

Количество элементов семиотики	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	100,0 95,0 ДИ 96,5-100,0	61,9 95,0 ДИ 51,9-71,2
2	100,0 95,0 ДИ 96,5-100,0	100,0 95,0 ДИ 96,5-100,0
3	100,0 95,0 ДИ 92,6-100,0	77,2 95,0 ДИ 69,9-83,4

Выводы

Максимальное внимание необходимо уделять беременным группы риска: пациенткам, перенесшим в анамнезе операцию «кесарево сечение», и/или с предлежанием плаценты. У каждой пациентки с предлежанием плаценты должен осуществляться целенаправленный поиск признаков приращения плаценты. Важна оценка локализации плаценты относительно послеоперационного рубца и области внутреннего зева. Выраженность ультразвуковой симптоматики зависит от локализации плаценты, глубины инвазии и площади поражения (частичное или полное приращение). Дополнительную информацию позволяет получить режим ЦДК.

Врастание плаценты – потенциально угрожающее жизни состояние – будет носить управляемый характер при условии своевременного проведения ультразвукового и МРТ-исследований, прогнозирования и выбора оптимальной хирургической тактики.

Способ и сроки родоразрешения женщин с аномальной плацентацией зависят от локали-

зации плаценты, завершенности ее миграции и функционального состояния фетоплацентарного комплекса.

Современный метод ведения родов у беременных с вращением плаценты – применение органосохраняющих технологий: внутрисосудистая баллонная окклюзия брюшного отдела аорты, общих подвздошных артерий, селективная эмболизация маточных артерий. Своевременная диагностика истинного приращения плаценты приводит к снижению осложнений, связанных с родоразрешением таких беременных, подключению к операции смежных специалистов (сосудистого хирурга и уролога, гемотрансфузиолога) и своевременному оказанию помощи

Литература

1. Буштырев А. В. Предикция и профилактика акушерских кровотечений при аномалиях плацентации: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 / Александр Валерьевич Буштырев; [Первый С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. – С-Пб., 2017. – 26 с.
2. Зайцева Р. К. Оптимизация ведения беременности у женщин с аномалиями расположения плаценты: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Раиса Клавдиевна Зайцева; [Башкирский мед. университет]. – Уфа, 2011. – 187 с.
3. Латышкевич О. А. Вращение плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. органосохраняющие операции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Олег Александрович Латышкевич; [Российский университет дружбы народов]. – Москва, 2015. – 133 с.
4. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. // М.В. Медведев. – М.: Реал Тайм, 2016. – 640 с.
5. Медяникова И. В. Акушерские и перинатальные аспекты аномальной плацентации: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ирина Владимировна Медяникова; [Пермская мед. академия]. – Пермь, 2007. – 152 с.
6. Мяделец И. А. Роль генитальных, экстрагенитальных заболеваний и тромбогенных полиморфизмов в формировании предлежания плаценты: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Ирина Александровна Мяделец; [Сибирский медицинский университет]. – Томск, 2012. – 130 с.

7. Памфамиров Ю. К. Вростание плаценты. Стратегия лечения. Реалии. Ближайшие перспективы / Ю. К. Памфамиров, А. В. Самойленко // Современные инновации. – 2017. – № 3. – С. 33-35.

8. Тихановский М. Ф. Плацентарная дисфункция при различных вариантах аномалии плацентации: работа на соискание квалификационной степени магистра; спец.14.01.01 «Акушерство и гинекология» / М. Ф. Тихановский; науч. руководитель В. И. Бойко. – Сумы: СумГУ; Мед. ин-т, 2017. – 83 с.

9. Cali G. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the depth of invasion in women at risk of abnormally invasive placenta: A prospective longitudinal study / G. Cali, F. Forlani, I. Timor // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2018. – Vol. 97. – P. 1219-1227.

10. Cho Y. H. Diagnosis of placenta accrete by uterine artery Doppler velocimetry in patients with placenta previa / Y. H. Cho, S. H. Hwang, I. Jung // J ultrasound med. – 2015. – Vol. 34. – P. 1571-1575.

11. Comstock C. H. The antenatal diagnosis of placenta accrete / C. H. Comstock, R. A. Bronsteen // BJOG. – 2014. – № 1. – P.171-81.

12. D'Antonio F. Placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis still lacks clinical correlation / F. D'Antonio, J. Palacios, A. Jaraquemada // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2018. – Vol. 97. – P. 773-775.

13. Familiari A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis / A. Familiari, M. Liberati, P. Lim // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2017. – Vol. 97. – P. 507-520.

СВОЕВРЕМЕННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННОЙ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ПРЕДЛЕЖАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ И ЕЕ ОДНОВРЕМЕННЫМ ПРОРАСТАНИЕМ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ РУБЕЦ

Д.Р. Шадлун, В.Д. Зукин, А.И. Мухомор

Представлено описание наблюдения диагностики, тактики ведения и родоразрешения беременной с центральным предлежанием плаценты и ее одновременного прорастания в послеоперационный рубец. В анамнезе пациентки – 4 аборта, радикальная операция по по-

воду менингиомы левой лобной доли головного мозга, 3 родоразрешения путём кесаревого сечения. Проведены эхографические и магнитно-резонансные томографические исследования. Пациентка родоразрешена в доношенном сроке путем операции «кесарево сечение» в плановом порядке с проведением органосохраняющей операции.

СВОЄЧАСНА УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА, ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНОЇ З ЦЕНТРАЛЬНИМ ПРЕДЛЕЖАННЯМ ПЛАЦЕНТИ І ЇЇ ОДНОЧАСНИМ ПРОРОСТАННЯМ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ РУБЕЦЬ

Д.Р. Шадлун, В.Д. Зукин, А.И. Мухомор

Представлено опис спостереження діагностики, тактики ведення та розродження вагітної з центральним передлежанням плаценти і її одночасного проростання у післяопераційний рубець. В анамнезі пацієнтки – 4 аборти, радикальна операція з приводу менингиоми лівої лобної ділянки головного мозку, 3 розродження шляхом кесаревого розтину. Проведено ехографічне і магнітно-резонансне томографічне дослідження. Пацієнтка народила у доношеному терміні шляхом операції «кесарів розтин» в плановому порядку з проведенням органозберігаючих операцій.

MODERN ULTRASOUND DIAGNOSTICS, MANAGEMENT TACTICS AND PREGNANT DELIVERY WITH CENTRAL PLACENTA PREVIA AND ITS SIMULTANEOUS GERMINATION INTO THE POSTOPERATING SCAR

D.R. Shadlun, V.D. Zukin, A.I. Mukhomor

Postoperative observation of diagnostics, management tactics and pregnant delivery with central placenta previa and its simultaneous germination into the postoperating scar are presented. The patient has a history of 4 abortions, radical surgery for the brain left frontal lobe meningioma, 3 deliveries by caesarean section. Echographic and magnetic resonance imaging investigations were performed. The patient was delivered in full-term by the operation “cesarean section” in a planned order with an organ-preserving surgery.