

Международный научно-практический журнал

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2020, том 8, № 3

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2020, volume 8, number 3



Часы в Соборе Святого Павла. Вестфалия, площадь Домплац в городе Мюнстер.

ISSN 2309-7485 (Print)  
ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ

# ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**onco.recipe.by**

**2020, том 8, № 3**

Основан в 2013 г.

## Россия

### Учредители:

Ассоциация директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии, УП «Профессиональные издания», ООО «Вилин»

### Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 18 сентября 2014 г.  
Свидетельство ПИ № ФС77-59215

### Представитель в России:

ООО «Вилин»  
214006, Смоленск, пст Пасово.  
Тел./факс: +7 920 301 00 19;  
e-mail: office@recipe.by

## Беларусь

### Учредители:

УП «Профессиональные издания»

### Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

### Адрес редакции:

220049, Минск, ул. Кнорина, 17.  
Тел.: (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;  
e-mail: onco@recipe.by

### Директор

Евтушенко Л.А.

### Заместитель главного редактора

Глушук В.А.

### Руководитель службы рекламы и маркетинга

Коваль М.А.

### Технический редактор

Нужин Д.В.

## Украина

### Учредитель:

Национальный институт рака  
Министерства здравоохранения Украины,  
УП «Профессиональные издания»

### Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной службой Украины 28 ноября 2014 г.  
Свидетельство КВ № 21182-10982Р

### Офис в Украине:

ООО «Профессиональные издания,  
Украина»  
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г,  
сектор «В», офис 201

### Контакты:

тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (067) 102 73 64;  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832, в каталоге АО «Казпочта» (Казахстан) индекс 00083.

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Профессиональные издания. Украина».

**00083** – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств: ООО «Информнаука» (Российская Федерация), ЗАО «МК-Периодика» (Российская Федерация), ГП «Пресса» (Украина), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова), АО «Летувос паштас» (Литва), ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия), Фирма «INDEX» (Болгария), Kubon&Sagner (Германия).

Электронная версия журнала доступна на сайте onco.recipe.by, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 30.09.2020.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Тираж (Украина) 1500 экз.

Тираж (Россия) 3500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

## Отпечатано

Производственное дочернее унитарное предприятие «Типография Федерации профсоюзов Беларуси». Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.  
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.  
ЛП №023330/54 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2020

---

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕДАКЦИОННЫЕ КОЛЛЕГИИ

### РОССИЯ

#### Главный редактор

Каприн Андрей Дмитриевич  
(Москва)

#### Научные редакторы

Самойленко И.В. (Москва)  
Филоненко Е.В. (Москва)

#### Редакционная коллегия АДИОР

Алексеев Б. Я. (Россия, Москва)  
Алиев Д.А. (Азербайджан, Баку)  
Беляев А.М. (Россия, Санкт-Петербург)  
Бейшембаев М.И. (Кыргызстан, Бишкек)  
Бердымурадова М.Б. (Туркменистан, Ашхабад)  
Галстян А.М. (Армения, Ереван)  
Иванов С.А. (Россия, Москва)  
Кайдарова Д.Р. (Казахстан, Алматы)  
Каприн А.Д. (Россия, Москва)  
Кит О.И. (Россия, Ростов-на-Дону)  
Колесник Е.А. (Украина, Киев)  
Красносельский Н.В. (Украина, Харьков)  
Лазарев А.Ф. (Россия, Барнаул)  
Наврузов С.Н. (Узбекистан, Ташкент)  
Нургазиев К.Ш. (Казахстан, Алматы)  
Солодкий В.А. (Россия, Москва)  
Поляков С.Л. (Беларусь, Минск)  
Хасанов Р.Ш. (Россия, Казань)  
Хусейнов З.Х. (Таджикистан, Душанбе)  
Чернат В.Ф. (Молдова, Кишинев)  
Чехун В.Ф. (Украина, Киев)  
Чойнзонов Е.Ц. (Россия, Томск)

### БЕЛАРУСЬ

#### Главный редактор

Абельская Ирина Степановна  
(Минск)

#### Редакционная коллегия

Ахмед Н.Н. (Минск)  
Малевич Э.Е. (Минск)  
Рожко А.В. (Гомель)  
Слободин Ю.В. (Минск)

### УКРАИНА

#### Главный редактор

Ялынская Татьяна Анатольевна  
(Киев)

#### Редакционная коллегия

Земсков С.В. (Киев)  
Козаренко Т.М. (Киев)  
Макеев С.С. (Киев)  
Мыцьк Ю.О. (Львов)  
Свинцицкий В.С. (Киев)  
Сорокин Б.В. (Киев)

### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели

International scientific journal

# EURASIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Evrazijskij Onkologicheskij zhurnal

**onco.recipe.by**

**2020, volume 8, № 3**

Founded in 2013

## Russia

### Founders:

Association of Directors of Centers and Institutes of Oncology and Radiology of the CIS and Eurasia, UE "Professional Editions", LLC "Vilin"

### The journal is registered

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) September 18, 2014 Certificate PI number FS77-59215

### Representative in Russia:

LLC "Vilin"  
214006, Smolensk, Pasovo.  
Phone/fax: +7 920 301 00 19;  
e-mail: office@recipe.by

## Belarus

### Founder:

UE "Professional Editions"

### The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus  
Registration certificate № 1659  
August 30, 2013

### Address of the editorial office:

220049, Minsk, Knorin str., 17.  
Phone: +375 (017) 322 16 76, (017) 322 16 77;  
e-mail: onco@recipe.by

### Director Evtushenko L.

**Deputy editor-in-chief** Glushuk V.

**Head of advertising and marketing** Koval M.

**Technical editor** Nuzhyn D.

## Ukraine

### Founders:

National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, UE "Professional Editions"

### The journal is registered

at State Registration Service of Ukraine  
November 28, 2014  
Certificate HF №21182-10982R

### Office in Ukraine:

LLC "Professional Editions. Ukraine"

### Contacts:

phone: +38 (044) 33 88 704,  
+38 (067) 102 73 64;  
e-mail: pi\_info@ukr.net

### Subscription:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832, in JSC "Kazpochta" catalogue (Kazakhstan) index 00083.

In Ukraine the subscription is made out through office LLC "Professional Editions. Ukraine".

Index **00083** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:

LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation); LLC "Informnauka" (Russian Federation); JSC "MK-Periodika" (Russian Federation); SE "Press" (Ukraine); SE "Poshta Moldovey" (Moldova); JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania); LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia); "INDEX" Firm agency (Bulgaria); Kubon&Sagner (Germany).

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.  
The price is not fixed.

Sent for the press 30.09.2020.  
Circulation is 500 copies (Belarus).  
Circulation is 1500 copies (Ukraine).  
Circulation is 3500 copies (Russia).  
Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

---

## NATIONAL EDITORIAL BOARDS

### RUSSIA

#### Editor-in-Chief

Andrey D. Kaprin (Moscow)

#### Scientific Editors

Samoilenko I. (Moscow)

Filonenko E. (Moscow)

#### Editorial Board

##### Association of Directors

##### of Centers and Institutes of Oncology and Radiology

Aliev Dz. (Azerbaijan, Baku)

Beljaev A. (Russia, Saint-Petersburg)

Bejshembaev M. (Kyrgyzstan, Bishkek)

Berdymuradova M. (Turkmenistan,

Ashgabat)

Chahun V. (Ukraine, Kyiv)

Chernat V. (Moldova, Chisinau)

Choinzonov Ye. (Russia, Tomsk)

Galstjan A. (Armenia, Yerevan)

Hasanov R. (Russia, Kazan)

Husejnov Z. (Tadzikistan, Dushanbe)

Kaidarova D. (Kazakhstan, Almaty)

Kaprin A. (Russia, Moscow)

Kit O. (Russia, Rostov-on-Don)

Kolesnik E. (Ukraine, Kyiv)

Krasnoselskij N. (Ukraine, Kharkov)

Lazarev A. (Russia, Barnaul)

Navruzov S. (Uzbekistan, Tashkent)

Nurgaziev K. (Kazakhstan, Almaty)

Poliakov S. (Belarus, Minsk)

Solodkij V. (Russia, Moscow)

### BELARUS

#### Editor-in-Chief

Irina S. Abelskaya (Minsk)

#### Editorial Board

Ahmed N. (Minsk)

Malevich E. (Minsk)

Rozhko A. (Gomel)

Slobodin Yu. (Minsk)

### UKRAINE

#### Editor-in-Chief

Tetyana A. Yalynska (Kyiv)

#### Editorial Board

Kozarenko T. (Kyiv)

Makeiev S. (Kyiv)

Mytsyk Yu. (Lviv)

Sorokin B. (Kyiv)

Svintsitski V. (Kyiv)

Zemskov S. (Kyiv)

### Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Дорогие коллеги, друзья!

Не знаю, как вам, но мне в марте 2020 г. казалось, что все, что связано с COVID-19, уже к маю благополучно закончится. Пришла осень. Я думаю, вы согласитесь, что все еще рано говорить об окончании пандемии, а на горизонте маячит реальное продолжение «ограничений», которое не позволит нам реализовать рабочие поездки по повышению профессиональной квалификации как минимум до конца этого года.

По итогу: в нашей жизни сейчас мало Live, много Online в профессиональном общении, меньше консультаций, плановой хирургии и онкоскрининговых исследований, при значительном увеличении запроса на «только легкие без контраста». В этих непростых условиях вышел третий номер нашего Евразийского онкологического журнала, и я благодарю моих коллег-радиологов за их вклад в его наполнение.

На страницах журнала мы имеем возможность обсуждать сложные и спорные вопросы, связанные с диагностикой и лечением онкологических заболеваний, рассказывать о своих исследованиях и достижениях в этой сложной и важной теме.

В третьем номере журнала, как и в двух предыдущих, печатаются статьи, отображающие современные подходы и к лечению, и к диагностике в онкологии, представленные не только онкологами, но и радиологами. В нашем журнале продолжает успешно реализовываться современный бренд в медицине – мультидисциплинарный подход. Это позволяет нам, радиологам, говорить на одном языке с онкологами и отвечать в полном объеме на поставленные клинические вопросы, а еще это обогащает всех нас новыми знаниями за счет общих точек соприкосновения.

Я искренне надеюсь, что номер, который вы держите в руках, будет одинаково интересен врачам наших субспециальностей.

С уважением,  
Татьяна Ялынская



Астрономические часы в соборе Святого Павла в Мюнстере были созданы в 1540–1542 гг.

В связи с тем, что в результате календарной реформы в католических странах, когда взамен старого юлианского календаря был введен папой Григорием XIII новый григорианский календарь, следующим днем после четверга 4 октября 1582 года стала пятница 15 октября.

Также было изменено правило високосного года (по-прежнему високосным оставался год, номер которого кратен четырем, но исключение делалось для тех, которые были кратны 100, отныне такие годы были високосными только тогда, когда делились еще и на 400). Это привело к тому, что Пасхалия, определяемая с помощью астрономических часов собора Святого Павла, стала неточной.

В 1696 году был обновлен часовой механизм, добавлены фигуры бога Хроноса и Смерти. В 1818 году в часах был установлен новый 4-метровый маятник, что привело к увеличению шумности механизма и постоянным жалобам верующих.

Во время Второй мировой войны часы были эвакуированы и запущены снова 21 декабря 1951 года. В настоящее время часы показывают не только время, но и фазы Луны, положение планет, имеют вечный календарь до 2071 года.

Каждый час на трубе играет механический человек, женская фигура бьет в колокол. Смерть отбивает каждые четверть часа, при этом Хронос переворачивает песочные часы. Ежедневно в полдень фигуры трех волхвов окружают фигуру Девы Марии с младенцем на коленях.



## Уважаемый читатель!

На сайте издательства **WWW.RECIPE.BY**  
доступны электронные версии журналов.

Уважаемый читатель!

Прежде чем приобрести журнал, Вам необходимо зарегистрироваться на сайте [recipe.by](http://recipe.by)

- Заполните все необходимые поля и нажмите «Регистрация».
- В меню сайта выберите вкладку «Журналы».
- Выберите интересующий Вас журнал и нажмите на его обложку.
- Нажмите на надпись внизу под обложкой «Посмотреть все выпуски».
- Выберите необходимый выпуск и нажмите на его обложку.
- В появившемся окне нажмите «Купить».

Примечание:

После того как Вы нажали «Купить», меняется статус «В корзине» – в правом верхнем углу появляется цифра 1. Таким же образом, следуя инструкции, Вы сможете купить и другие выпуски журналов.

- 
- После того как в корзине будут все выпуски, которые Вы хотели приобрести, переходите в «Корзину», просто нажав на нее.
  - В появившемся окне проверьте свои данные, которые Вы указывали при регистрации, и нажмите «Оформить заказ».
  - В появившемся окне сайта [webpay.by](http://webpay.by) заполните 5 пунктов (номер вашей карты, имя владельца, месяц и год действия карты, cvv код). После нажмите «Оплатить».

Примечание:

Вы оплатили свой заказ. Чек печатать не обязательно.

На почту, которую Вы указывали при регистрации, придут два письма – чек об оплате и ссылка на скачивание журнала. Такая же ссылка появится в Вашем личном кабинете на сайте издательства [recipe.by](http://recipe.by) в истории покупок.

---

При возникновении вопросов Вы можете связаться с нами:  
e-mail: [podpiska@recipe.by](mailto:podpiska@recipe.by)  
тел.: +375 44 591 00 51

## БОНУС!

Всем зарегистрированным пользователям **БЕСПЛАТНО** доступны для скачивания выпуски журналов до 2017 года включительно!

**Оригинальные исследования**

Проспективное исследование прогностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при неходжкинских лимфомах  
Хоружик С.А., Жаврид Э.А. ....220

Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы  
Кобильник Ю.С., Мыцик Ю.О., Боржиевский А.Ц., Дутка И.Ю., Строй О.О., Дац И.В., Комнацька И.М., Воробець Д.З., Дмитрив В.Я., Мацькевич В.Н. ....239

Результаты локальной интраперитонеальной химиотерапии при резектабельном раке желудка IIА–IIIС стадий  
Ревтович М.Ю. ....248

Применение перфузионной ОФЭКТ в диагностике церебральных изменений у пациентов в промежуточном и отдаленном периодах боевой взрывной легкой черепно-мозговой травмы  
Новикова Т.Г., Николов Н.А., Макеев С.С., Стеблюк В.В. ....260

**Врачебная практика**

Множественная миелома, клинический случай  
Сало М.О., Петриченко О.М., Балашова О.И., Довбня А.О. ....271

**Экспериментальная онкология**

Эффект препаратов К-26 и К-26-в на опухоли Саркома 45 в раннем и позднем периоде в сравнении с цисплатином и циклофосфаном  
Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Ибрагимов А.А., Салихов Ф.С., Ярашева Н.И., Саидходжаева С.С., Рахимов О.А., Тилляшайхов М.Н. ....276

Влияние на иммунитет нового противоопухолевого препарата колхицинол-2 (К-26-в)  
Еникеева З.М., Салихов Ф.С., Ибрагимов А.А., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В. ....283

## Original Research

Prospective Study of Prognostic Effectiveness of Diffusion-Weighted  
Magnetic Resonance Imaging in Non-Hodgkin Lymphomas  
*Kharuzhyk S., Zhavrid E.* ..... 220

Use of Multiparametric MRI in Diagnostics of Clinically Significant Prostate Cancer  
*Kobilnyk Yu., Mytsyk Yu., Borzhiyevskyy A., Dutka I., Stroy O., Dats I.,  
Komnatska I., Vorobets D., Dmytriv V., Matskevych V.* ..... 239

Results of Local Intraperitoneal Chemotherapy in Resectable  
Gastric Cancer of the Stage IIA–IIIC  
*Reutovich M.* ..... 248

SPECT in the Diagnosis of Cerebral Changes in Patients  
in the Intermediate and Long-Term Periods of Combat Explosive  
Mild Traumatic Brain Injury  
*Novikova T., Nikolov N., Makeev S., Steblyuk V.* ..... 260

## Medical Practice

Multiple Myeloma, a Clinical Case  
*Salo M., Pertychenko O., Balashova O., Dovbnia A.* ..... 271

## Experimental Oncology

Effect of Preparations K-26 and K-26-v on the Tumor Sarcoma 45  
in the Early and Late Period in Comparison with Cisplatin and Cyclophosphan  
*Enikeeva Z., Agzamova N., Abdirova A., Ibragimov A., Salihov F.,  
Yarasheva N., Saidkhodzhaeva S.S., Rakhimov O.A., Tilljashajhov M.* ..... 276

Effect of the New Antitumor Drug Colchicinol-2 (K-26-v) on the Immunity  
*Enikeeva Z., Salihov F., Ibragimov A., Mirahmedova N., Zalyalieva M.* ..... 283

Хоружик С.А., Жаврид Э.А.  
Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Kharuzhyk S., Zhavrid E.  
N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

# Проспективное исследование прогностической эффективности диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при неходжкинских лимфомах

Prospective Study of Prognostic Effectiveness  
of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance  
Imaging in Non-Hodgkin Lymphomas

---

## Резюме

---

Цель исследования – определить эффективность МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) при прогнозировании степени регрессии опухолей и выживаемости пациентов с различными морфологическими вариантами неходжкинских лимфом (НХЛ). В исследование включены 103 пациента, которым выполнили МРТ-ДВИ всего тела до начала и после завершения химиотерапии (ХТ), МРТ-ДВИ целевых поражений – после 1-го, перед и после 2-го курсов ХТ. Установлено, что количественные показатели МРТ-ДВИ – измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) и размер целевых поражений – до начала лечения и их изменение после 1-го курса ХТ прогнозируют степень регрессии опухолей после завершения ХТ и выживаемость пациентов. Определены наиболее эффективные прогностические показатели при агрессивных, индолентных НХЛ и диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ). Прогностическая эффективность количественных показателей МРТ-ДВИ выше, чем исследованных клинических показателей (стадия, агрессивность, поражение костного мозга). На основе сочетания показателей размера целевых поражений до начала лечения и изменения ИКД после 1-го курса ХТ пациенты разделены на три группы прогноза (хороший, промежуточный и плохой). При всех НХЛ 5-летняя общая выживаемость в группах хорошего, промежуточного и плохого прогноза составила 95, 79 и 57% соответственно ( $p=0,008$ ), при агрессивных НХЛ – 93, 78 и 52% ( $p=0,005$ ), при ДВКЛ – 88, 80 и 50% ( $p=0,037$ ) соответственно.

**Ключевые слова:** диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография, измеряемый коэффициент диффузии, неходжкинская лимфома, прогнозирование, регрессия опухолей, выживаемость.

---

**Abstract**

---

The aim of the study was to determine the effectiveness of diffusion-weighted MRI (MRI-DWI) in predicting tumor response and survival of patients with different morphological variants of non-Hodgkin lymphomas (NHL). The study included 103 patients, who underwent whole body MRI-DWI before and after completion of chemotherapy (ChT), target lesions MRI-DWI after the 1<sup>st</sup>, before and after the 2<sup>nd</sup> courses of ChT. It was found that the quantitative parameters of MRI-DWI such as apparent diffusion coefficient (ADC) and the size of the target lesions before the start of treatment and their change after the 1<sup>st</sup> course of ChT predict tumor response after the completion of ChT and patient survival. The most effective prognostic parameters for aggressive, indolent NHL and diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) were determined. The predictive efficiency of MRI-DWI is higher than that of the studied clinical parameters (stage, aggressiveness, bone marrow involvement). By combining the size of the target lesions before the start of treatment and change of ADC after the 1<sup>st</sup> course of ChT, the patients were divided into three prognosis groups. In all NHL, the 5-year overall survival in the groups of good, intermediate, and poor prognosis was 95, 79 and 57%, respectively ( $p=0.008$ ); in aggressive NHL – 93, 78 and 52% ( $p=0.005$ ); in DLBCL – 88, 80 and 50% ( $p=0.037$ ).

**Keywords:** diffusion-weighted magnetic resonance imaging, apparent diffusion coefficient, non-Hodgkin lymphoma, prognosis, tumor response, survival.

---

**■ ВВЕДЕНИЕ**

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – группа злокачественных опухолей лимфатической системы, характеризующаяся поражением лимфатических узлов (ЛУ) и экстралимфатических органов. Обновленная классификация ВОЗ включает более 40 морфологических вариантов НХЛ, которых разделяют на агрессивные и индолентные, отличающиеся по клиническому течению, схемам лечения и прогнозу [1]. Заболеваемость НХЛ в Республике Беларусь увеличивается. Основным видом лечения является химиотерапия (ХТ). Несмотря на успехи химиоиммунотерапии, годовичная летальность пациентов с НХЛ составляет около 30% [2]. Даже при эффективном лечении нередко возникает рецидив заболевания. В этой связи важным является поиск факторов прогноза, указывающих на неблагоприятное течение лимфомы, что позволит персонализировать схемы лечения. В качестве прогностической шкалы при НХЛ наиболее часто используют Международный прогностический индекс (IPI), учитывающий возраст пациента, стадию лимфомы, наличие экстранодальных поражений, уровень лактатдегидрогеназы и общее состояние пациента. В связи с широким использованием методов лучевой и радиоизотопной диагностики возрастает роль новых прогностических биомаркеров, получаемых при количественной обработке ПЭТ/КТ и МРТ-исследований.

Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) – новый, безопасный метод обследования пациентов, уже показавший эффективность при стадировании и оценке эффективности лечения лимфом [3–6]. Основными преимуществами МРТ-ДВИ перед другими методами медицинской визуализации являются высокая контрастная разрешающая способность, отсутствие

ионизирующего излучения, необходимости внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов. МР-диффузию в органах, тканях и жидкостях оценивают визуально по интенсивности сигнала (ИС) и количественно – с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Снижение МР-диффузии в злокачественных опухолях обусловлено более высокой плотностью расположения клеток, большим ядерно-цитоплазматическим отношением, дезорганизацией тканевой структуры. При эффективном противоопухолевом лечении плотность клеток в опухоли уменьшается, что ведет к повышению значений ИКД [7–9]. В этой связи интерес представляет использование ИКД в качестве прогностического биомаркера при лимфомах. Ранее на относительно небольшой группе пациентов нами была показана возможность использования ИКД для прогнозирования степени регрессии НХЛ [7]. Недостатком предыдущего исследования является использование в качестве критерия полной регрессии нормализации размеров пораженных ЛУ. Также не изучались прогностические свойства биомаркера при различных морфологических вариантах НХЛ и не анализировалась выживаемость пациентов.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность МРТ-ДВИ при прогнозировании степени регрессии опухолей и выживаемости пациентов с различными морфологическими вариантами НХЛ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включены 112 пациентов с НХЛ, которые проходили обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013–2019 гг. Критериями включения в исследование были: 1) морфологическая верификация НХЛ; 2) выполнение МРТ-ДВИ всего тела до ХТ и целевых поражений в установленные периоды времени во время ХТ; 3) выполнение МРТ-ДВИ, и/или ПЭТ/КТ, и/или КТ всего тела после завершения всех курсов ХТ или после последнего выполненного курса в случае смерти пациента от прогрессирования опухолевого процесса во время лечения. Критерии исключения из исследования: 1) отсутствие поражения размером более 1 см по короткой оси; 2) ХТ не закончена из-за отказа пациента от лечения или развившихся осложнений. Из исследования исключены 9 пациентов: у одного отсутствовали поражения размером более 1 см по короткой оси, два пациента прервали лечение по собственной инициативе, у одного лечение прервано из-за гепатита, пять умерли до окончания ХТ из-за осложнений лечения. У исключенных пациентов не было данных за прогрессирование опухолевого процесса во время ХТ. Таким образом, исследуемую группу составили 103 пациента.

До начала лечения всем пациентам выполнили МРТ-ДВИ всего тела для оценки исходной распространенности опухолевого процесса и выбора целевого поражения [3, 4]. Части пациентов до начала лечения выполнена ПЭТ/КТ (проводится в нашем учреждении с 2015 года). В качестве целевого поражения выбирали наибольший по размеру ЛУ или экстралимфатическое поражение размером более 1 см по короткой оси с визуально наименьшей интенсивностью сигнала на карте ИКД,

не являющиеся кистозными или некротическими. Определяли значение ИКД и измеряли два максимальных взаимно перпендикулярных размера целевого поражения. Лечение лимфомы проводили в соответствии с национальными стандартами, всегда начиная с ХТ [2]. После 1-го, перед 2-м и после 2-го курсов ХТ выполняли МРТ-ДВИ на уровне целевого поражения и вновь определяли значение ИКД и линейные размеры. Если в процессе ХТ целевое поражение уменьшалось до  $\leq 5$  мм по короткой оси, определение ИКД и анализ линейных размеров на этом этапе лечения не проводили, поскольку достоверность измерений снижалась из-за эффекта усреднения. МРТ-ДВИ проводили в течение 0–2 дней до начала/после завершения соответствующего курса ХТ. Оценку степени регрессии опухолей провели через 4–6 недель после завершения ХТ по данным ПЭТ/КТ, МРТ-ДВИ, КТ. После лечения пациенты находились под наблюдением онколога, им проводили клинические и радиологические обследования в соответствии с национальными стандартами [2]. Датой окончания наблюдения за пациентами в данном исследовании было 17.04.2020.

МРТ-сканирование выполняли на томографе Optima 450w с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, ПЭТ/КТ – на сканерах Discovery 710 и Discovery IQ (Дженерал Электрик, США). При МРТ-ДВИ получали T1-взвешенные изображения (ВИ) и T2-ВИ с подавлением сигнала от жира (STIR) в коронарной плоскости с толщиной среза 7 мм, ДВИ-изображения с факторами диффузии  $b$  0 и 800  $\text{с/мм}^2$  и T2-ВИ в трансверсальной плоскости с толщиной среза 5 мм. Сканирование всего тела осуществляли с использованием встроенной катушки, целевых поражений – 8-канальной поверхностной катушки для тела. Подробно методика МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ-сканирования описана в наших предыдущих публикациях [3, 5, 7].

Для определения ИКД наносили контур целевого поражения на изображениях ДВИ в 800  $\text{с/мм}^2$ , стараясь включить всю площадь поражения на срезе, не включая границы, участки некроза и избегая артефактов. При необходимости, чтобы устранить влияние двигательных артефактов, контур корректировали на изображениях  $b$  0  $\text{с/мм}^2$ , после чего он автоматически переносился на карту ИКД. Если позволял размер поражения, данную процедуру повторяли на трех срезах и вычисляли среднее значение ИКД целевого поражения до начала лечения – ИКД<sub>перед\_1к</sub>. Аналогичным образом измеряли ИКД целевого поражения после 1-го, перед 2-м и после 2-го курса ХТ, полученные значения обозначали как ИКД<sub>после\_1к</sub>, ИКД<sub>перед\_2к</sub>, ИКД<sub>после\_2к</sub> соответственно. Изменение ИКД после 1-го курса ХТ по отношению к значению до начала лечения рассчитывали по формуле:

$$\Delta \text{ИКД}_{\text{после\_1к}} = (\text{ИКД}_{\text{после\_1к}} - \text{ИКД}_{\text{перед\_1к}}) / \text{ИКД}_{\text{перед\_1к}} \times 100\%.$$

Аналогично рассчитывали изменение ИКД перед и после 2-го курса ХТ по отношению к значению до начала лечения –  $\Delta \text{ИКД}_{\text{перед\_2к}}$ ,  $\Delta \text{ИКД}_{\text{после\_2к}}$  соответственно.

На T2-ВИ в трансверсальной плоскости определяли два максимальных взаимно перпендикулярных размера целевого поражения. Вычисляли их произведение на каждом этапе (до лечения, после 1-го, перед

и после 2-го курсов ХТ) и его изменение в динамике, обозначая как  $РАЗМЕР_{перед\_1к'}$ ,  $РАЗМЕР_{после\_1к'}$ ,  $РАЗМЕР_{перед\_2к'}$ ,  $РАЗМЕР_{после\_2к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{после\_1к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{после\_2к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{после\_1к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{после\_2к'}$ .

Таким образом, получили 14 количественных показателей, характеризующих целевые поражения:  $ИКД_{перед\_1к'}$ ,  $РАЗМЕР_{перед\_1к'}$ ,  $ИКД_{после\_1к'}$ ,  $РАЗМЕР_{после\_1к'}$ ,  $ДИКД_{после\_1к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{после\_1к'}$ ,  $ИКД_{перед\_2к'}$ ,  $РАЗМЕР_{перед\_2к'}$ ,  $ДИКД_{перед\_2к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{перед\_2к'}$ ,  $ИКД_{после\_2к'}$ ,  $РАЗМЕР_{после\_2к'}$ ,  $ДИКД_{после\_2к'}$ ,  $\Delta РАЗМЕР_{после\_2к'}$ .

Интерпретацию МРТ-ДВИ после завершения ХТ проводили с использованием предложенной нами Минской шкалы [5], ПЭТ/КТ – с использованием шкалы Довиль [10]. Обе шкалы включают пять категорий оценки – М 1–5 и Д 1–5 соответственно. Согласно Минской шкале категорию М 1 устанавливали, если все ЛУ уменьшились до нормальных размеров ( $\leq 1$  см по короткой оси) и нет экстралимфатических поражений. Поскольку категория М 1 означает полную регрессию (ПР) всех опухолей на основе критерия размеров (аналогично КТ-критериям ПР [11]), данную категорию обозначали как анатомическую ПР. Категорию М 2 устанавливали, если увеличенные ЛУ ( $>1$  см по короткой оси) и поражения в органах по интенсивности сигнала (ИС) выше мышц на картах ИКД, нет признаков поражения костного мозга (КМ). Для визуального сравнения ИС на картах ИКД использовали параспинальные мышцы на том же срезе. Категорию М 3 устанавливали, если увеличенные ЛУ и поражения в органах по ИС равны мышцам на картах ИКД, нет признаков поражения КМ. Категорию М 4 устанавливали, если увеличенные ЛУ и/или поражения в органах по ИС ниже мышц на картах ИКД и/или имеются признаки поражения КМ. Категорию М 5 устанавливали, если поражения увеличились и/или появились новые. Критерии увеличения поражений соответствовали определению прогрессирования в классификации Лугано [11]. Критерии диагностики поражения КМ описаны в нашей предыдущей публикации [3]. Категории М 2–5 обозначали как анатомическая неполная регрессия (НПР) опухолей.

Степень регрессии опухолей после ХТ оценивали с помощью классификации Лугано на основе данных ПЭТ/КТ и биопсии, если ПЭТ/КТ не выполнялась – на основе данных МРТ-ДВИ, при отсутствии обоих исследований – на основе данных КТ [11]. КТ использовали для оценки регрессии опухолей у 5 (5%) пациентов, во всех случаях установлено прогрессирование. Категории оценки М 1–3 при МРТ-ДВИ и Д 1–3 при ПЭТ/КТ считали признаком ПР лимфомы, категории М 4–5 и Д 4–5 – признаком НПР [5, 10]. Поскольку данные категории регрессии учитывают метаболическую активность опухолей или визуальную оценку карт ИКД, их обозначали как функциональную ПР/НПР.

Определили эффективность ИКД, размеры целевых поражений и их изменения во время ХТ при прогнозировании достижения после завершения ХТ: 1) уменьшения всех пораженных ЛУ до нормальных размеров и исчезновения экстралимфатических поражений (категория М1, анатомическая ПР); 2) ПР всех опухолей согласно используемому стандарту оценки регрессии (функциональная ПР). Для этого использовали анализ характеристических кривых (ROC) с вычислением показателя площади под кривой (AUC). Значение AUC 0,5–0,6 соответствует недостаточной прогностической эффективности, 0,6–0,7 – слабой, 0,7–0,8 – средней,

0,8–0,9 – хорошей, 0,9–1,0 – высокой [12]. Прогностические свойства показателей изучили в общей группе пациентов с НХЛ, у пациентов с агрессивными, индолентными НХЛ и ДВКЛ. Для определения наиболее эффективных показателей вначале исключили не показавшие статистической значимости при ROC-анализе. Из оставшихся показателей выбрали по одному для абсолютных значений ИКД, размеров опухолей и их изменения в динамике, полученному в наиболее раннем периоде ХТ, с наибольшим значением AUC. Если большее значение AUC имел показатель, полученный в более позднем периоде, то проводили сравнение значений AUC и при отсутствии достоверных отличий выбирали показатель, полученный в более раннем периоде проведения ХТ. Таким способом были определены статистически значимые количественные показатели ИКД и размеров, эффективные на наиболее ранних этапах ХТ.

Аналогичным образом определили прогностическую эффективность клинических показателей: стадии – I, II, III или IV, стадии – ранние (I–II) или распространенные (III–IV), агрессивность лимфомы – агрессивная или индолентная, поражение КМ – наличие или отсутствие.

С помощью метода Каплана – Мейера рассчитали показатели выживаемости пациентов. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) – период времени от начала лечения до рецидива, прогрессирования, смерти от любой причины или даты последнего визита при отсутствии указанных событий. Общая выживаемость (ОВ) – период времени от начала лечения до смерти от любой причины или даты последнего визита. Сравнили выживаемость в группах, разделенных по пороговым значениям ИКД и размеров целевых поражений, показавших наибольшую статистическую значимость при прогнозировании анатомической и функциональной ПР. Исследовали связь выживаемости с клиническими показателями. Достоверность отличий выживаемости оценили с помощью log-rank теста.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2007, SPSS 20.0, MedCalc 12.5. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Клиническая характеристика пациентов.** Клиническая характеристика 103 пациентов с НХЛ представлена в табл. 1. В исследуемой группе было 56 мужчин и 47 женщин. Средний возраст составил  $53 \pm 14$  лет. Ранние стадии НХЛ имели место у 32 пациентов, распространенные – у 71. Поражение КМ установлено у 47 (46%) пациентов. Наиболее частым морфологическим вариантом НХЛ была ДВКЛ – у 61 пациента, в том числе медиастинальная В-крупноклеточная – у 8, серой зоны – у 1. Агрессивная НХЛ установлена у 86 пациентов (ДВКЛ – 61, мантийной зоны – 22, фолликулярная G3 – 1, Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная и периферическая Т-клеточная неспецифическая – по 1), индолентная – у 17 (маргинальной зоны и мелкоклеточная лимфоцитарная – по 6, фолликулярная G1 – 3, фолликулярная G2 – 2). Количество курсов ХТ варьировало от 2 до 9, медиана – 8 курсов. Медиана наблюдения составила 27 месяцев (интервал 3–76 месяцев).

**Изменение ИКД и размеров целевых поражений в процессе ХТ.** МРТ-ДВИ всего тела до начала лечения выполнена всем пациентам,

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика 103 пациентов с НХЛ**

**Table 1**  
**Clinical characteristics of 103 patients with NHL**

Параметры	Значение
Пол муж./жен., n	56/47
Средний возраст (интервал), лет	53±14 (22–77)
Морфологический вариант, n	ДВКЛ – 61 Из клеток мантийной зоны – 22 Фолликулярная – 6 Мелкоклеточная лимфоцитарная – 6 Из клеток маргинальной зоны – 6 Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная – 1 Периферическая Т-клеточная неспецифическая – 1
Стадия Ann Arbor, n	I – 1, II – 31, III – 12, IV – 59
Поражение КМ	Имеется – 47 Отсутствует – 56
Количество курсов ХТ, n	2, 3, 5 курсов – по 2 4 курса – 4 6 курсов – 25 7 курсов – 13 8 курсов – 54 9 курсов – 1
Медиана наблюдения (интервал), месяцев	27 (3–76)

Примечание: n – количество пациентов.

ПЭТ/КТ – 56 (54%) пациентам. Целевые поражения располагались в следующих анатомических зонах: шея – 19 пациентов (ЛУ шеи – 15, надключичный ЛУ – 2, глотка – 2), грудная клетка – 26 (ЛУ средостения – 12, подмышечный ЛУ – 11, легкое – 2, ЛУ корня легкого – 1), брюшная полость – 26 (забрюшинный ЛУ – 12, брыжеечный ЛУ – 10, надпочечник – 2, желудок и почка – по 1), таз – 31 (подвздошный ЛУ – 28, паховый ЛУ – 2, крестец – 1), подколенный ЛУ – 1. МРТ-ДВИ целевого поражения после 1-го курса и перед 2-м курсом ХТ выполнена 98 пациентам (не выполнена 2 пациентам из-за неяски на исследование и 3 по техническим причинам), после 2-го курса – 97 пациентам (не выполнена 3 пациентам из-за неяски и 3 по техническим причинам). Еще у 1 пациента перед 2-м и у 4 пациентов после 2-го курса ХТ целевое поражение уменьшилось до ≤5 мм по короткой оси, ввиду чего определение ИКД и анализ размеров на этих этапах лечения не проводили. Следовательно, анализ ИКД и размеров целевых поражений до начала лечения выполнили у 103 пациентов, после 1-го курса ХТ – у 98, перед 2-м курсом – у 97, после 2-го курса – у 93. Информация о значениях ИКД и размерах целевых поражений на разных этапах ХТ представлена в табл. 2 и на рис. 1. Как следует из представленных данных, одновременно с уменьшением размеров опухолей в процессе ХТ происходит повышение значений ИКД.

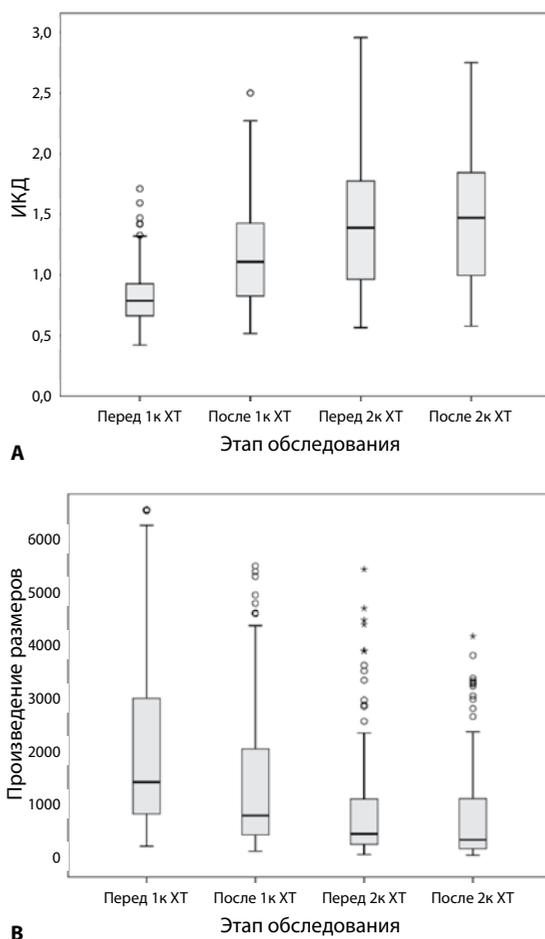
**Оценка регрессии опухолей после завершения ХТ.** МРТ-ДВИ всего тела после завершения ХТ выполнена 96 пациентам и установлены следующие категории оценки: М 1 – у 46 пациентов, М 2 – 10, М 3 – 21, М 4 – 16, М 5 – 3. Двум другим пациентам после завершения ХТ выполнена КТ и установлено прогрессирование. Остальные 5 пациентов

**Таблица 2**  
**ИКД и размер целевых поражений у пациентов с НХЛ на разных этапах ХТ**

**Table 2**  
**MCD and size of target lesions in patients with NHL at different stages of ChT**

Период времени	Количество пациентов	ИКД, $\times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с	Произведение размеров, мм <sup>2</sup>
До начала ХТ	103	0,845 (0,422–1,710)	2515,3 (220–14605)
После 1-го курса ХТ	98	1,161 (0,516–2,500)	1655,6 (126–11186)
Перед 2-м курсом ХТ	97	1,375 (0,566–2,957)	1172,7 (64–9880)
После 2-го курса ХТ	93	1,445 (0,576–2,750)	841,8 (49–4176)

Примечание: значения представлены как медиана (интервал).



**Рис. 1.** Ящичные диаграммы (А) значений ИКД ( $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) и (Б) произведения размеров (мм<sup>2</sup>) целевых поражений у пациентов с НХЛ на разных этапах ХТ. Линия внутри ящиков – медиана, нижняя и верхняя границы ящиков – 25-й и 75-й процентиля соответственно

**Fig. 1.** Box charts (A) of the MCD values ( $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/s) and (B) the products of sizes (мм<sup>2</sup>) of target lesions in patients with NHL at different stages of ChT. The line inside the boxes is the median, lower and upper borders of the boxes – 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles, respectively

умерли от прогрессирования до завершения ХТ: прогрессирование установлено по данным МРТ у 2 пациентов, КТ – у 3. Следовательно, уменьшение всех пораженных ЛУ до нормальных размеров и исчезновение экстралимфатических поражений (категория оценки М 1, анатомическая ПР) после ХТ имели место у 46 (45%) пациентов, остаточные образования или прогрессирование опухолевого процесса (категории М 2–5, анатомическая НПР) – у 57 (55%) человек.

ПЭТ/КТ после завершения ХТ выполнена 62 (60%) пациентам. У двух из них с невидной лимфомой категорию Довиль не выставляли. У остальных 60 пациентов при ПЭТ/КТ установлены следующие категории оценки: Д 1 – 23 пациента, Д 2 – 19, Д 3 – 3, Д 4 – 9, Д 5 – 6. У одной пациентки с категорией Д 1 при биопсии КМ сохранялось его поражение и, следовательно, установлена НПР. МРТ-ДВИ использовали для оценки степени регрессии у 36 пациентов, у которых ПЭТ/КТ не выполнялась, и у 2 с невидной лимфомой. Установлены следующие категории оценки: М 1 – у 17 пациентов, М 2 – 7, М 3 – 5, М 4 – 5, М 5 – 4. У остальных 5 пациентов регрессия оценена с помощью КТ, во всех случаях имело место прогрессирование лимфомы. Таким образом, функциональная ПР опухолей установлена у 73 (71%) человек, функциональная НПР – у 30 (29%).

**Таблица 3**

**Показатели ИКД и размеров целевых поражений, прогнозирующие анатомическую ПР (категория оценки М 1) у пациентов с НХЛ после завершения ХТ, эффективные на наиболее ранних этапах ХТ**

**Table 3**  
Indicators of MCD and the sizes of target lesions that predict anatomic TR (category of assessment – M1) in patients with NHL after completion of ChT, effective at the earliest stages of ChT

Показатели	Количество пациентов	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	p
<b>Все НХЛ</b>						
ИКД <sub>перед_1к</sub>	103	≤0,887	89,1	40,4	0,632	0,0163
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	103	≤1127	67,4	79,0	0,785	<0,0001
ΔИКД <sub>после_1к</sub>	98	>36	60,9	76,9	0,634	0,0240
ΔРАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	98	>43	47,8	78,9	0,624	0,0336
<b>Агрессивные НХЛ</b>						
ИКД <sub>перед_1к</sub>	86	≤0,887	88,6	41,2	0,639	0,0210
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	86	≤1008	65,7	82,4	0,784	<0,0001
ΔИКД <sub>после_1к</sub>	81	>36	62,9	76,1	0,638	0,0366
<b>Индолентные НХЛ</b>						
РАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	17	≤1066	100,0	66,7	0,848	0,0024
ΔРАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	17	>26	90,9	100,0	0,985	<0,0001
ΔИКД <sub>перед_2к</sub>	16	>34	70,0	83,3	0,800	0,0084
<b>ДВКЛ</b>						
ИКД <sub>перед_1к</sub>	61	≤0,79	76,5	68,2	0,727	0,0017
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	61	≤1840	82,4	56,8	0,703	0,0114
ΔИКД <sub>после_1к</sub>	56	>36	76,5	71,8	0,716	0,0034
ΔРАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	56	>47	52,9	79,5	0,680	0,0324

Примечание: в этой и следующих таблицах значение ИКД измеряется в  $\times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, РАЗМЕР – в мм<sup>2</sup>, ΔИКД и ΔРАЗМЕР – в %.

**Прогнозирование анатомической ПР после завершения ХТ.** При ROC-анализе статистическую значимость у пациентов со всеми НХЛ показали 8 из 14 количественных показателей МРТ-ДВИ, при агрессивных и индолентных НХЛ – по 7 показателей, при ДВКЛ – 9. Показатели, прогнозирующие анатомическую ПР опухолей (категория оценки М 1) после завершения ХТ, эффективные на наиболее ранних этапах ХТ, представлены в табл. 3. Наиболее эффективным показателем у пациентов со всеми НХЛ является РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> со средней эффективностью (AUC 0,785, пороговое значение  $\leq 1127$  мм<sup>2</sup>, чувствительность 67,4%, специфичность 79,0%,  $p < 0,0001$ ), при агрессивных НХЛ – РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> со средней эффективностью (AUC 0,784, пороговое значение  $\leq 1008$  мм<sup>2</sup>, чувствительность 65,7%, специфичность 82,4%,  $p < 0,0001$ ), при индолентных НХЛ – ДРАЗМЕР<sub>после\_1к</sub> с высокой эффективностью (AUC 0,985, пороговое значение  $> 26\%$ , чувствительность 90,9%, специфичность 100,0%,  $p < 0,0001$ ), при ДВКЛ – ИКД<sub>перед\_1к</sub> со средней эффективностью (AUC 0,727, пороговое значение  $\leq 0,79 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, чувствительность 76,5%, специфичность 68,2%,  $p < 0,002$ ).

При анализе клинических показателей статистическая значимость получена только в группе индолентных НХЛ для показателей стадии (I, II, III или IV) и поражения КМ. Эффективность показателя стадии – слабая (AUC 0,682, пороговое значение  $\leq 3$ , чувствительность 36,4%, специфичность 100,0%,  $p < 0,02$ ), показателя поражения КМ – средняя (AUC 0,727, чувствительность 45,5%, специфичность 100,0%,  $p < 0,02$ ).

#### **Прогнозирование функциональной ПР после завершения ХТ.**

При ROC-анализе статистическую значимость у пациентов со всеми НХЛ показали 10 из 14 количественных показателей, при агрессивных НХЛ – 9 показателей МРТ-ДВИ, при индолентных НХЛ – 6, при ДВКЛ – 1. Показатели, прогнозирующие функциональную ПР опухолей после завершения ХТ, эффективные на наиболее ранних этапах ХТ, представлены в табл. 4. Наиболее эффективным показателем у пациентов со всеми НХЛ является ДИКД<sub>после\_1к</sub> со средней эффективностью (AUC 0,719, пороговое значение  $> 29\%$ , чувствительность 63,4%, специфичность 81,5%,  $p = 0,0002$ ), при агрессивных НХЛ – ДИКД<sub>после\_1к</sub> со средней эффективностью (AUC 0,745, пороговое значение  $> 29\%$ , чувствительность 68,4%, специфичность 87,5%,  $p = 0,0001$ ), при индолентных НХЛ – ДРАЗМЕР<sub>после\_1к</sub>

**Таблица 4**

**Показатели ИКД и размеров целевых поражений, прогнозирующие функциональную ПР у пациентов с НХЛ после завершения ХТ, эффективные на наиболее ранних этапах ХТ**

**Table 4**  
Indicators of MCD and the sizes of target lesions that predict functional TR in patients with NHL after completion of ChT, effective at the earliest stages of ChT

Показатели	Количество пациентов	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	p
<b>Все НХЛ</b>						
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	103	$\leq 1122$	54,8	76,7	0,670	0,0019
ИКД <sub>после_1к</sub>	98	$> 0,96$	74,7	63,0	0,645	0,0252
ДИКД <sub>после_1к</sub>	98	$> 29$	63,4	81,5	0,719	0,0002
ДРАЗМЕР <sub>перед_2к</sub>	97	$> 56$	67,7	62,1	0,636	0,0335

Окончание таблицы 4

Показатели	Количество пациентов	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	p
<b>Агрессивные НХЛ</b>						
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	86	≤1222	52,5	77,8	0,640	0,0209
ИКД <sub>после_1к</sub>	81	>0,96	80,7	58,3	0,651	0,0351
ДИКД <sub>после_1к</sub>	81	>29	68,4	87,5	0,745	0,0001
<b>Индолентные НХЛ</b>						
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	17	≤1127	64,3	100,0	0,833	0,0063
ДРАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	17	>22	92,9	100,0	0,952	<0,0001
<b>ДВКЛ</b>						
ДИКД <sub>после_1к</sub>	56	>29	71,8	82,4	0,768	0,0006

с высокой эффективностью (AUC 0,952, пороговое значение >22%, чувствительность 92,9%, специфичность 100,0%, p<0,0001), при ДВКЛ – ДИКД<sub>после\_1к</sub> со средней эффективностью (AUC 0,768, пороговое значение >29%, чувствительность 71,8%, специфичность 82,4%, p=0,0006).

При анализе клинических показателей статистическая значимость получена только в группе индолентных НХЛ для показателей стадии (I, II, III или IV) и поражения КМ. Эффективность показателей слабая: стадия – AUC 0,643, пороговое значение ≤3, чувствительность 28,6%, специфичность 100,0%, p<0,03; поражение КМ – AUC 0,679, чувствительность 35,7%, специфичность 100,0%, p<0,004.

**Связь выживаемости с ИКД, размером целевых поражений и клиническими показателями.** В течение периода наблюдения рецидив/прогрессирование лимфомы развились у 35 (34%) из 103 пациентов, умерли 27 (26%) человек. Пятилетняя ВБП составила 59%, 5-летняя ОВ – 74%.

Информация о 4-летней ВБП и ОВ пациентов с НХЛ в зависимости от значений ИКД и размеров целевых поражений представлена в табл. 5 и на рис. 2. Получено статистически значимое различие показателей выживаемости в группах пациентов, разделенных по пороговым значениям следующих показателей: у пациентов со всеми НХЛ статистически значимо выше ОВ при РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ≤1127 мм<sup>2</sup> (90% и 62%, p=0,011), при агрессивных НХЛ – ОВ при РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ≤1008 мм<sup>2</sup> (90% и 58%, p=0,013) и при ДИКД<sub>после\_1к</sub> >29% (81% и 64%, p=0,042), при индолентных НХЛ лучшую статистическую значимость для ВБП показал ДРАЗМЕР<sub>после\_1к</sub> >22% (89% и 0%, p=0,0000). При ДВКЛ статистически значимых различий выживаемости не получено.

Поскольку у пациентов со всеми НХЛ для ОВ кроме статистически значимого показателя РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> пограничную значимость показал ДИКД<sub>после\_1к</sub> (табл. 5), а при агрессивных НХЛ статистически значимы оба показателя, проверили эффективность сочетания указанных показателей, разделив пациентов на три группы прогноза (хороший, промежуточный и плохой). В группу хорошего прогноза при всех НХЛ отнесли пациентов, у которых РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ≤1127 мм<sup>2</sup> и ДИКД<sub>после\_1к</sub> >29%, промежуточного прогноза – у которых РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ≤1127 мм<sup>2</sup> или

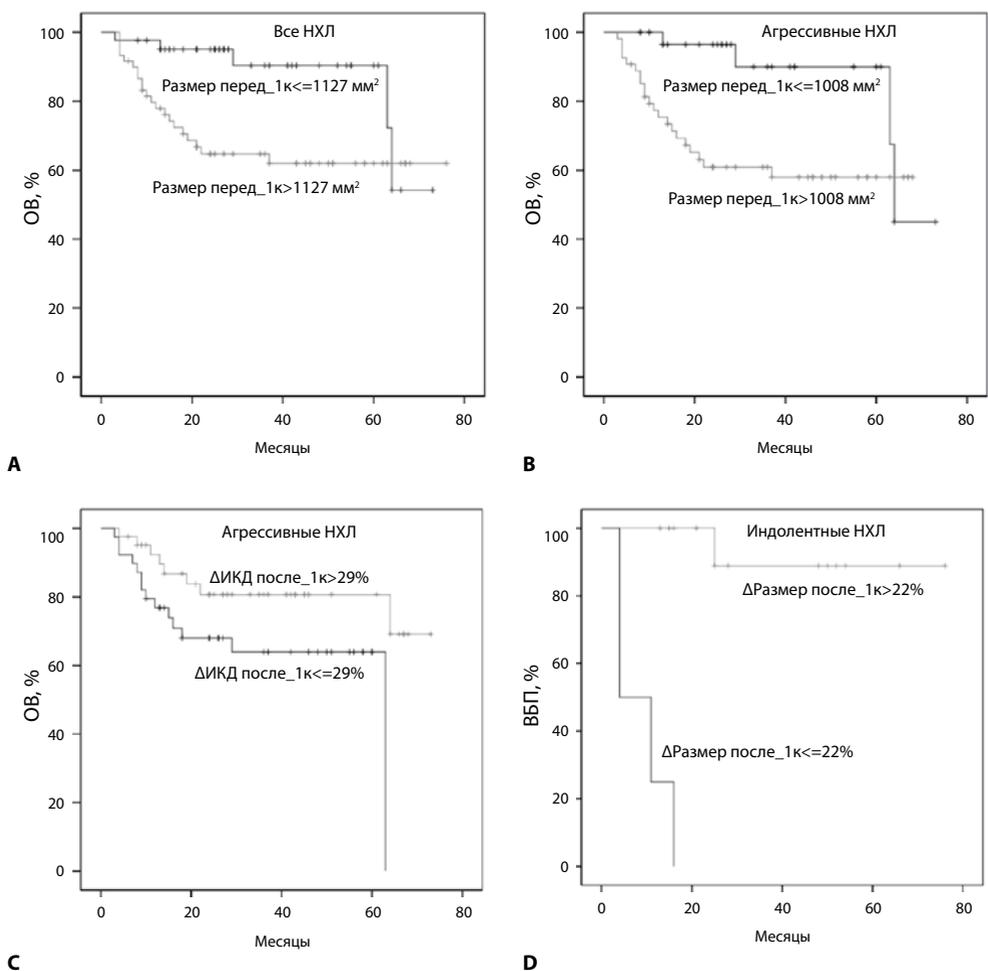
Таблица 5

**Сравнение выживаемости пациентов с НХЛ в группах, разделенных по пороговым значениям показателей, показавших наибольшую эффективность при прогнозировании полной регрессии**

**Table 5**  
**Comparison of survival of patients with NHL in the groups divided by the threshold values of the indicators that showed the highest effectiveness in prediction of the total regression**

Показатели		4-летняя ВВП		4-летняя ОВ	
<b>Все НХЛ</b>					
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	значение	≤1127	>1127	≤1127	>1127
	выживаемость, %	62	57	90	62
	p	>0,05		0,011	
ДИКД <sub>после_1к</sub>	значение	>29	≤29	>29	≤29
	выживаемость, %	64	58	72	46
	p	>0,05		0,057	
<b>Агрессивные НХЛ</b>					
РАЗМЕР <sub>перед_1к</sub>	значение	≤1008	>1008	≤1008	>1008
	выживаемость, %	50	61	90	58
	p	>0,05		0,013	
ДИКД <sub>после_1к</sub>	значение	>29	≤29	>29	≤29
	выживаемость, %	63	58	81	64
	p	>0,05		0,042	
<b>Индолентные НХЛ</b>					
ΔРАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	значение	>22	≤22	>22	≤22
	выживаемость, %	89	0	100	75
	p	0,0000		0,071	
ΔРАЗМЕР <sub>после_1к</sub>	значение	>26	≤26	>26	≤26
	выживаемость, %	86	43	100	86
	p	0,027		>0,05	
<b>ДВКЛ</b>					
ИКД <sub>перед_1к</sub>	значение	≤0,79	>0,79	≤0,79	>0,79
	выживаемость, %	52	68	68	66
	p	>0,05		>0,05	
ДИКД <sub>после_1к</sub>	значение	>29	≤29	>29	≤29
	выживаемость, %	65	64	79	62
	p	>0,05		>0,05	

ДИКД<sub>после\_1к</sub> >29%, плохого прогноза – у которых РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> >1127 мм<sup>2</sup> и ДИКД<sub>после\_1к</sub> ≤29%. В группу хорошего прогноза при агрессивных НХЛ и ДВКЛ отнесли пациентов, у которых РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ≤1008 мм<sup>2</sup> и ДИКД<sub>после\_1к</sub> >29%, промежуточного прогноза – у которых РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ≤1008 мм<sup>2</sup> или ДИКД<sub>после\_1к</sub> >29%, плохого прогноза – у которых РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> >1008 мм<sup>2</sup> и ДИКД<sub>после\_1к</sub> ≤29%. Результаты сравнения 4- и 5-летней ОВ в группах прогноза представлены в табл. 6 и на рис. 3. У пациентов со всеми НХЛ 4- и 5-летняя ОВ в группах хорошего, промежуточного и плохого прогноза составила 95, 79 и 57% соответственно (p=0,008), у пациентов с агрессивными НХЛ – 93, 78 и 52% (p=0,005), у пациентов с ДВКЛ – 88, 80 и 50% (p=0,037).



**Рис. 2.** Сравнение выживаемости пациентов: **А** – со всеми НХЛ, разделенных по пороговому значению показателя РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ( $p=0,011$ ); **В** – с агрессивными НХЛ, разделенных по пороговому значению показателя РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> ( $p=0,013$ ); **С** – с агрессивными НХЛ, разделенных по пороговому значению показателя ΔИКД<sub>после\_1к</sub> ( $p=0,042$ ); **Д** – с индолентными НХЛ, разделенных по пороговому значению показателя ΔРАЗМЕР<sub>после\_1к</sub> ( $p=0,0000$ )

Fig. 2. Comparison of survival of patients: **A** – with all NHL divided by the threshold value of the indicator SIZE<sub>before\_1k</sub> ( $p=0.011$ ); **B** – with aggressive NHL divided by the threshold value of the indicator SIZE<sub>before\_1k</sub> ( $p=0.013$ ); **C** – with aggressive NHL divided by the threshold value of the indicator ΔМКД<sub>after\_1k</sub> ( $p=0.042$ ); **D** – with indolent NHL divided by the threshold value of the indicator ΔSIZE<sub>after\_1k</sub> ( $p=0.0000$ )

При анализе связи выживаемости с клиническими показателями статистически значимое различие получено только у пациентов со всеми НХЛ для показателя поражения КМ: ВБП при отсутствии поражения КМ достоверно выше, чем при его наличии – 70% и 47% соответственно ( $p=0,043$ ).

В результате проведенного проспективного исследования прогностической эффективности количественных показателей МРТ-ДВИ при НХЛ подтвержден сделанный нами ранее на меньшей группе пациентов

Таблица 6

**Сравнение выживаемости пациентов с НХЛ в трех группах прогноза, разделенных по сочетанию пороговых значений показателей РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> и ДИКД<sub>после\_1к</sub>**

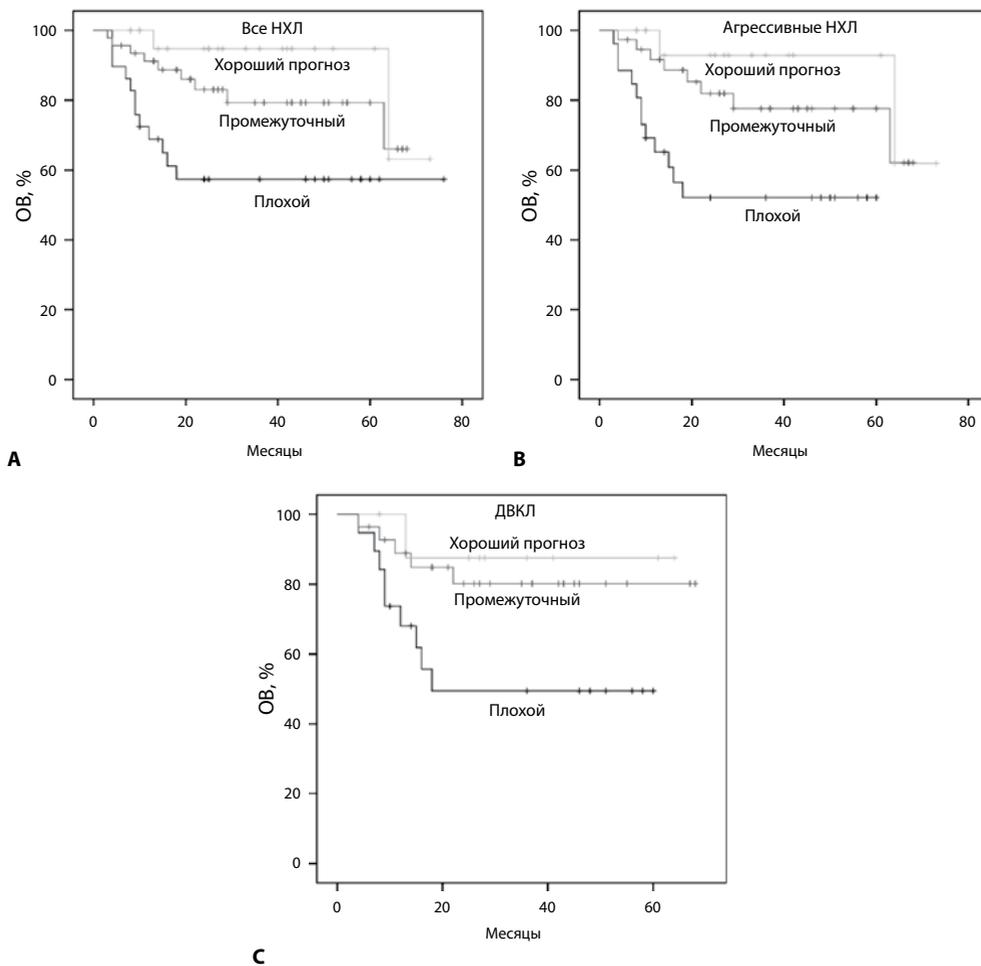
Table 6

**Comparison of survival of patients with NHL in three groups of prognosis divided by the combination of the threshold values of the indicators SIZE<sub>before\_1k</sub> and ΔMCD<sub>after\_1k</sub>**

Вид НХЛ		Группы прогноза		
		хороший	промежуточный	плохой
Все НХЛ	количество пациентов	23	46	29
	4-летняя ОВ, %	95	79	57
	5-летняя ОВ, %	95	79	57
	p	0,008		
Агрессивные НХЛ	количество пациентов	18	37	26
	4-летняя ОВ, %	93	78	52
	5-летняя ОВ, %	93	78	52
	p	0,005		
ДВКЛ	количество пациентов	9	28	19
	4-летняя ОВ, %	88	80	50
	5-летняя ОВ, %	88	80	50
	p	0,037		

вывод, что более низкое значение ИКД до начала лечения и его большее увеличение после 1-го курса ХТ прогнозируют полную регрессию опухолей после завершения ХТ. Также подтвержден вывод о более высокой прогностической эффективности показателей ИКД при ДВКЛ. Предыдущее исследование включало 26 пациентов [7], в настоящее исследование вошли 103 пациента с НХЛ. Дополнительно к предыдущей работе исследована и доказана прогностическая эффективность показателей размеров целевых поражений, проведен отдельный анализ для агрессивных и индолентных НХЛ, установлена эффективность количественных показателей МРТ-ДВИ при прогнозировании выживаемости пациентов. Путем сочетания установленных прогностических показателей пациенты разделены на три группы прогноза (хороший, промежуточный и плохой) с достоверным отличием 5-летней общей выживаемости.

При поиске в зарубежной литературе найдено 7 статей, в которых изучена прогностическая роль количественных показателей МРТ-ДВИ в начале ХТ – ИКД и размеров поражений – при экстракраниальных НХЛ (табл. 7). В пяти работах пациентам выполняли МРТ-ДВИ всего тела (в одной из них анализировали только очаговые поражения КМ), в двух – отдельных зон (шеи и орбит). По дизайну и методам анализа данных наше исследование наиболее близко к работе De Raere K. с соавт. [13]. Авторы обследовали 14 пациентов с агрессивными НХЛ и установили, что увеличение ИКД через 2 недели после начала ХТ на >25% прогнозирует отсутствие рецидива в период наблюдения с чувствительностью 100% и специфичностью 90%. В нашем исследовании увеличение ИКД после 1-го курса ХТ на >29% прогнозирует ПР с чувствительностью 68% и специфичностью 88%. По данным De Raere K. с соавт., изменение размера поражений в раннем периоде ХТ не прогнозирует регрессию опухолей после завершения лечения, что соответствует полученным нами



**Рис. 3. Сравнение выживаемости пациентов: А – со всеми НХЛ ( $p=0,008$ ); В – с агрессивными НХЛ ( $p=0,005$ ); С – с ДВКЛ ( $p=0,037$ ) – в трех группах прогноза, разделенных по сочетанию пороговых значений показателей РАЗМЕР<sub>перед\_1к</sub> и ДИКД<sub>после\_1к</sub>**

Fig. 3. Comparison of survival of patients: A – with all NHL ( $p=0.008$ ); B – with aggressive NHL ( $p=0.005$ ); C – with DLBCL ( $p=0.037$ ) – in three groups of prognosis divided by the combination of thresholds of the indicators SIZE<sub>before\_1k</sub> and  $\Delta$ MCD<sub>after\_1k</sub>

данным. В то же время в нашем исследовании прогностическое значение показал размер целевых поражений до начала лечения. Наконец, в работе Раере К. с соавт. у пациентов с увеличением ИКД в раннем периоде лечения выше порогового значения статистически значимо выше ВБП, а в нашей работе – ОВ пациентов. Необходимо обратить внимание на отличия в методологии исследований: De Раере К. с соавт. в качестве прогнозируемого события использовали отсутствие рецидива лимфомы в течение всего периода наблюдения, мы – ПР после завершения ХТ; в цитируемой публикации показатели ИКД и размеров анализировали по регионам поражений, мы – по пациентам, выбирая у каждого

**Таблица 7**  
**Публикации, в которых изучена прогностическая роль количественных показателей МРТ-ДВИ – ИКД и размеров поражений – при экстракраниальных НХЛ**

Table 7  
 Publications, where the prognostic role of the quantitative indicators MRI-DWS – MCD and the sizes of lesions – in extracranial NHL was studied

Публикация	Виды лимфомы	Количество пациентов с НХЛ	Анализируемые варианты НХЛ	Зона сканирования	Анализируемые показатели			Прогнозируемые				
					ИКД до ХТ	Размер до ХТ	Изменение ИКД в начале ХТ	Изменение размера в начале ХТ	Клинические	Регрессия опухоли после ХТ	ВБП	ОВ
Наше исследование	НХЛ	103	Все вместе, агрессив., индол., ДВКЛ	Все тело	+	+	+	+	+	+	+	+
Хоружик С.А. [7]	НХЛ, ЛХ	26	Все вместе, ДВКЛ	Все тело	+	-	+	-	-	+	-	-
De Raere K. [13]	НХЛ	14	Агрессивные	Все тело	-	-	+	+	-	+	+	-
Horgert M. [14]	НХЛ, ЛХ	13	Вместе с ЛХ	Все тело	-	-	+	+	-	+	-	-
Mosavi F. [15]	НХЛ, ЛХ	38	Вместе с ЛХ, ДВКЛ	Все тело	+	-	-	-	-	-	+	+
Maerhoefer M.E. [16]	НХЛ	15	MALT	Все тело	-	-	+	-	-	+	-	-
Sun M. [17]	НХЛ, ЛХ	19	Вместе с ЛХ	Все тело*	+	-	+	-	-	+	-	-
Wu R. [18]	НХЛ	26	Все вместе	Шея	+	-	+	-	-	+	+	-
Guo P. [19]	НХЛ	21	Все вместе	Орбиты	+	-	-	-	-	+	-	-

Примечания: \* анализировали только очаговые поражения КМ; «+» – показатель анализировался, «-» – показатель не анализировался.

пациента одно целевое поражение. Также в нашем исследовании был более длительный период наблюдения – до 76 и 23 месяцев соответственно. Полученные нами данные о том, что прогнозирование степени регрессии опухолей и выживаемости пациентов с НХЛ возможно по количественным МРТ-ДВИ показателям одного целевого поражения, являются важным научным и практическим результатом. Критерии выбора целевого поражения (наибольшее по размеру поражение с визуально наименьшей интенсивностью сигнала на картах ИКД, не кистозное и не некротическое), измерение ИКД и размеров являются простыми в практическом использовании.

Horger M. с соавт. обследовали смешанную группу пациентов с лимфомами (НХЛ – 13 пациентов, ЛХ – 7) и установили, что более выраженное увеличение ИКД в раннем периоде лечения (медиана 7 дней после начала ХТ) связано с лучшей регрессией опухолей после завершения ХТ: ИКД увеличился на 70% у ответивших на лечение и на 22% у неответивших. Максимальный размер поражений уменьшился в раннем периоде ХТ на 16% и 5% соответственно. Авторы не определяли пороговых значений ИКД и размеров поражений [14]. В нашем исследовании не приводятся значения показателей ИКД и размеров в зависимости от степени регрессии опухолей, поскольку такой анализ выполнен нами ранее [7]. В то же время определены пороговые значения показателей для разделения групп пациентов с ПР и НПР.

Mosavi F. с соавт. сообщают, что более высокое значение ИКД до начала лечения связано с лучшей ОВ пациентов с лимфомой [15]. Исследуемая группа включала пациентов как с НХЛ (агрессивные – 29, индолентные – 9), так и с лимфомой Ходжкина (ЛХ, 12 пациентов), что указывает на необходимость осторожной интерпретации результатов. В то же время у пациентов с ДВКЛ (20 человек) ИКД до начала лечения не прогнозировал ВБП и ОВ, что соответствует полученным нами данным.

Mayerhoefer M.E. с соавт. выполнили МРТ-ДВИ всего тела 15 пациентам с MALT-лимфомой (вариант индолентной НХЛ из клеток маргинальной зоны) до начала лечения и после 3 курсов ХТ. У пациентов с ПР лимфомы после завершения ХТ увеличение ИКД после 3 курсов было выше, чем у пациентов с НПР [16].

Sun M. с соавт. определили значения ИКД очаговых поражений в КМ у 21 пациента с лимфомой (НХЛ – 19, ЛХ – 2) до лечения и его изменение после 2 курсов ХТ. ИКД до лечения у пациентов, ответивших и не ответивших на лечение, не отличался, а после 2 курсов ХТ повысился в большей степени у ответивших – на 66% и 5% соответственно [17].

Wu R. с соавт. выполнили МРТ-ДВИ шеи 26 пациентам с НХЛ до и через 7 дней после начала ХТ. У пациентов, ответивших на лечение, ИКД до лечения был статистически значимо ниже, а его увеличение в раннем периоде ХТ – выше, чем у не ответивших на лечение. Необходимо отметить, что отсутствие ответа на лечение имело место только у 2 пациентов из 26 [18].

Guo P. с соавт. обследовали 21 пациента с НХЛ слезной железы (преобладала индолентная MALT-лимфома – 14 пациентов) и установили, что значение ИКД до лечения было достоверно ниже у пациентов, ответивших на лечение (AUC 0,801). При совместном использовании ИКД и показателей МР-перфузии опухолей эффективность прогноза повышалась (AUC 0,929) [19].

В результате анализа собственных данных и представленных публикаций можно заключить, что при НХЛ значения ИКД и размеров поражений и их изменение в раннем периоде ХТ прогнозируют степень регрессии опухолей после завершения ХТ, а в некоторых группах пациентов также прогнозируют выживаемость. Наше исследование является самым крупным, с количеством участников в 3–8 раз больше, чем в исследованиях других авторов. Также нами исследовано наибольшее количество прогностических и прогнозируемых показателей, анализ выполнен у пациентов с различными морфологическими вариантами НХЛ (табл. 7). Наше исследование является единственным, в котором проведено сравнение прогностической эффективности количественных показателей МРТ-ДВИ и клинических показателей и показано преимущество первых. Мы не анализировали выживаемость пациентов в зависимости от клинических прогностических индексов, поскольку для различных морфологических вариантов НХЛ существуют различные индексы: для агрессивных НХЛ – IPI, для фолликулярной лимфомы – FLIPI, для лимфомы из клеток мантийной зоны – MIPI. Вместе с тем полученные в нашем исследовании показатели эффективности МРТ-ДВИ при прогнозировании выживаемости пациентов с НХЛ не уступают опубликованным данным о прогностической эффективности клинических индексов. Так, в исследовании Ruppert A. с соавт. 5-летняя ОВ пациентов с ДВКЛ группы низкого согласно IPI риска составила 88%, низкого промежуточного риска – 76%, высокого промежуточного – 67%, высокого – 54%. По индексу R-IPI (пересмотренный IPI) 5-летняя ОВ в группе очень хорошего прогноза составила 93%, хорошего – 81%, плохого – 61% [20]. В нашем исследовании у пациентов с ДВКЛ группы хорошего прогноза, согласно сочетанию показателей размера поражений до лечения и изменения ИКД после 1-го курса ХТ, 5-летняя ОВ составила 88%, группы промежуточного прогноза – 80%, плохого прогноза – 50%. Необходимо обратить внимание, что отличие выживаемости между группами пациентов, разделенных по сочетанию показателей МРТ-ДВИ, было лучше, чем при использовании одного показателя. Например, у пациентов со всеми НХЛ 4-летняя ОВ при значении показателя  $PA3MEP_{\text{перед}_1к} \leq 1127 \text{ мм}^2$  составила 90%, при значении  $> 1127 \text{ мм}^2$  – 62%, а при разделении пациентов на группы по сочетанию показателей размеров и ИКД – 95% и 57% в группах хорошего и плохого прогноза соответственно.

Особенностью нашего исследования является использование МРТ-ДВИ всего тела для оценки степени регрессии лимфомы после завершения ХТ наряду с обычно используемой для этого ПЭТ/КТ. Основанием для такого подхода являются результаты нашего предыдущего исследования, в котором предложена 5-уровневая шкала визуальной оценки МРТ-ДВИ после лечения (Минская шкала), подобная шкале Довиль при ПЭТ/КТ [5]. Было показано, что эффективность МРТ-ДВИ и ПЭТ/КТ при оценке степени регрессии лимфомы после ХТ не отличается, а статистическая значимость различий ВБП и ОВ при положительном и отрицательном результатах МРТ-ДВИ даже выше, чем при ПЭТ/КТ. Таким образом, на основе анализа обеих работ можно заключить, что МРТ-ДВИ имеет высокую прогностическую ценность как до начала лечения и на его ранних этапах, так и после завершения ХТ.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Доказана эффективность количественных показателей МРТ-ДВИ – ИКД и размера целевых поражений – до начала лечения и их изменения после 1-го курса ХТ при прогнозировании степени регрессии опухолей после завершения ХТ и выживаемости пациентов с НХЛ.
  2. Определены эффективные на наиболее ранних этапах ХТ прогностические показатели МРТ-ДВИ при агрессивных, индолентных НХЛ и ДВКЛ.
  3. Прогностическая эффективность количественных показателей МРТ-ДВИ выше, чем исследованных клинических показателей.
  4. На основе сочетания показателей размера целевых поражений до начала лечения и изменения ИКД после 1-го курса ХТ пациенты разделены на три группы прогноза (хороший, промежуточный и плохой) со статистически значимым отличием выживаемости. При всех НХЛ 5-летняя ОВ в группах хорошего, промежуточного и плохого прогноза составила 95, 79 и 57% соответственно ( $p=0,008$ ), при агрессивных НХЛ – 93, 78 и 52% ( $p=0,005$ ), при ДВКЛ – 88, 80 и 50% ( $p=0,037$ ).
- 

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, vol. 127, no 20, pp. 2375–90.
2. Ministry of Health of the Republic of Belarus. (2019) *Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy: klinicheskij protokol* [Algorithms of diagnosis and treatment of malignant neoplasms: clinical protocol]. Minsk: Professionalnye Izdaniya. (in Russian)
3. Horuzhik S.A., Zhavrid E.A., Dzyuban A.V. (2019) Diffuzionno-vzveshennaya magnitno-rezonansnaya tomografiya vsego tela i pozitronnaya emissionnaya tomografiya, kombinovannaya s komp'yuternoj tomografiyej, pri stadirovanii limfom [Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the whole body and positron emission tomography combined with computed tomography in staging lymphomas]. *Vestn Rentgenol Radiol*, no 6, pp. 321–34.
4. Kharuzhik S., Zhavrid E., Dzyuban A. (2020) Comparison of whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in lymphoma staging. *Eur Radiol*, vol. 30, pp. 3915–23.
5. Horuzhik S.A., Zhavrid E.A., Dzyuban A.V. (2020) Svravnenie diagnosticheskoj effektivnosti magnitno-rezonansnoj tomografii s diffuzionno-vzveshennym issledovaniem vsego tela i pozitronnoj emissionnoj tomografii/komp'yuternoj tomografii pri opredelenii stepeni regressii limfomy posle zaversheniya himioterapii: Minskaya shkala i shkala Dovid' [Comparison of the diagnostic effectiveness of magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging of the whole body and positron emission tomography/computed tomography in determination of tumor response of lymphoma after the end of chemotherapy: Minsk scale and Deauville scale]. *Luch Diagn Ther*, vol. 11, no 1, pp. 78–92.
6. Horuzhik S.A., Zhavrid E.A., Karman A.V. (2014) Vozmozhnosti diffuzionno-vzveshennoj magnitno-rezonansnoj tomografii i pozitronnoj emissionnoj tomografii pri rannem prognozirovanii effektivnosti himioterapii limfom [Possibilities of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early prediction of chemotherapy effectiveness of lymphomas]. *Izvest Nac Acad Nauk. Ser Med Nauk*, no 2, pp. 107–20.
7. Horuzhik S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. (2015) Diffuzionno-vzveshennaya magnitno-rezonansnaya tomografiya s raschetom izmeryaemogo koefficienta diffuzii pri monitoringe i rannem prognozirovanii regressii opuholevykh ochagov v processe himioterapii limfom [Diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient measurement in monitoring and early prediction of tumor response during lymphoma chemotherapy]. *Med Visualiz*, no 5, pp. 83–99.
8. Papaevangelou E., Almeida G.S., Jamin Y. (2015) Diffusion-weighted MRI for imaging cell death after cytotoxic or apoptosis-inducing therapy. *Br J Cancer*, vol. 112, no 9, pp. 1471–9.
9. Meleshko A.N., Kharuzhik S.A., Piatrouskaya N.A. (2015) Response monitoring in follicular lymphoma with synchronous evaluation of minimal residual disease and diffusion-weighted MRI. *Experim Oncol*, vol. 37, no 4, pp. 295–7.
10. Meignan M., Itti E., Gallamini A., Younes A. (2015) FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 42, no 4, pp. 623–33.
11. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, vol. 32, no 27, pp. 3059–68.
12. El Khouli R.H., Macura K.J., Barker P.B. (2009) Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast. *J Magn Reson Imaging*, vol. 30, pp. 999–1004.
13. De Paape K., Bevernage C., De Keyser F. (2013) Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3 Tesla for early assessment of treatment response in non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Cancer Imaging*, vol. 13, pp. 53–62.
14. Horger M., Claussen C., Kramer U. (2014) Very early indicators of response to systemic therapy in lymphoma patients based on alterations in water diffusivity – a preliminary experience in 20 patients undergoing whole-body diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*, vol. 83, no 9, pp. 1655–64.
15. Mosavi F., Wassberg C., Selling J. (2015) Whole-body diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT can discriminate between different lymphoma subtypes. *Clin Radiol*, vol. 70, no 11, pp. 1229–36.
16. Mayerhoefer M.E., Karanikas G., Kletzer K. (2016) Can interim 18F-FDG PET or diffusion-weighted MRI predict end-of-treatment outcome in FDG-avid MALT lymphoma after rituximab-based therapy?: A preliminary study in 15 patients. *Clin Nucl Med*, vol. 41, no 11, pp. 837–43.
17. Sun M., Cheng J., Zhang Y. (2016) Application value of diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression in monitoring the response to treatment of bone marrow involvement in lymphoma. *J Magn Reson Imaging*, vol. 44, no 6, pp. 1522–9.
18. Wu R., Suo S.T., Wu L.M. (2017) Assessment of chemotherapy response in non-Hodgkin lymphoma involving the neck utilizing diffusion kurtosis imaging: a preliminary study. *Diagn Interv Radiol*, vol. 23, no 3, pp. 245–9.
19. Guo P., Liu Z., Yan F. (2016) Prediction of the response of ocular adnexal lymphoma to chemotherapy using combined pretreatment dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *Acta Radiol*, vol. 57, no 12, pp. 1490–6.
20. Ruppert A.S., Dixon J.G., Salles G. (2020) International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*, vol. 135, no 23, pp. 2041–8.

---

Поступила/Received: 16.09.2020

Контакты/Contacts: skharuzhik@nld.by

DOI: 10.34883/PI.2020.8.3.013  
УДК 616.65-006.6-073.756.8-037

Кобильнык Ю.С.<sup>1</sup>, Мызык Ю.О.<sup>1</sup>, Боржиевский А.Ц.<sup>1</sup>, Дутка И.Ю.<sup>2</sup>, Строй О.О.<sup>1</sup>, Дац И.В.<sup>1</sup>,  
Комнацька И.М.<sup>2</sup>, Воробець Д.З.<sup>1</sup>, Дмитрив В.Я.<sup>3</sup>, Мацькевич В.Н.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,  
Львов, Украина

<sup>2</sup> Медицинский центр «Евроклиник», Львов, Украина

<sup>3</sup> Львовская клиническая больница скорой помощи, Львов, Украина

<sup>4</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

Kobilnyk Yu.<sup>1</sup>, Mytsyk Yu.<sup>1</sup>, Borzhiyevskyy A.<sup>1</sup>, Dutka I.<sup>2</sup>, Stroy O.<sup>1</sup>, Dats I.<sup>1</sup>, Komnatska I.<sup>2</sup>, Vorobets D.<sup>1</sup>,  
Dmytriv V.<sup>3</sup>, Matskevych V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Medical Center "Euroclinic", Lviv, Ukraine

<sup>3</sup> Lviv Emergency Hospital, Lviv, Ukraine

<sup>4</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы

Use of Multiparametric MRI in Diagnostics  
of Clinically Significant Prostate Cancer

### Резюме

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенная злокачественная опухоль у мужчин.

**Цель.** Оценить диагностическую эффективность применения мультипараметрической МРТ (мпМРТ) в выявлении клинически значимого РПЖ.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 26 мужчин с подозрением на РПЖ. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, которое включало мпМРТ. Оценка полученных изображений МРТ осуществлялась по системе PI-RADS.

**Результаты.** Распределение пациентов в зависимости от оценки по системе PI-RADS было следующим: 1 балл – 2 (7,69%) пациента, 2 балла – 5 (19,23%) пациентов, 3 балла – 8 (30,77%) пациентов, 4 балла – 6 (23,08%) пациентов и 5 баллов – 5 (19,23%) человек. В подгруппе пациентов с оценкой 5 клинически значимый РПЖ был обнаружен в 100% случаев. В подгруппе с оценкой новообразования 4 клинически значимый РПЖ был диагностирован в 5 (83,33%) случаях, а у 1 (16,67%) пациента – клинически незначимый вариант опухоли. В подгруппе пациентов с 3 баллами клинически значимый РПЖ был диагностирован в 4 (66,67%) случаях, у 1 (16,67%) пациента – клинически незначимый вариант новообразования и у 1 (16,67%) пациента – доброкачественная гиперплазия простаты.

**Выводы.** Применение мпМРТ и системы PI-RADS версии 2 позволяло в 85,7% случаев выявлять клинически значимый вариант и избегать ненужных пункционных биопсий при отсутствии его лучевых признаков.

**Ключевые слова:** рак простаты, мультипараметрическая МРТ, диагностика, gleason, диффузионно-взвешенные изображения, PI-RADS.

---

**Abstract**

---

**Introduction.** Prostate cancer (PC) is the most common malignant tumor in men.

**Purpose.** To evaluate the diagnostic effectiveness of multiparametric MRI (mpMRI) in detection of clinically significant PC.

**Materials and methods.** The study included 26 men suspected of having PC. In all patients, a comprehensive clinical examination was performed, which included mpMRI. The evaluation of the received images was carried out in accordance with the PI-RADS system.

**Results.** The distribution of patients according to the PI-RADS was the following: 1 point – 2 (7.69%) patients, 2 points – 5 (19.23%) patients, 3 points – 8 (30.77%) patients, 4 points – 6 (23.08%) patients and 5 points – 5 (19.23%) persons. In the subgroup of patients with 5 points, clinically significant PC was detected in 100% of cases. In the subgroup of patients with tumors of 4 points, clinically significant PC was diagnosed in 5 (83.33%) cases, and in 1 (16.67%) patient – clinically insignificant tumor. In the subgroup of patients with 3 points, clinically significant PC was diagnosed in 4 (66.67%) cases, 1 (16.67%) patient – clinically insignificant tumor, and in 1 (16.67%) patient – benign prostatic hyperplasia.

**Conclusion.** The use of mpMRT and PI-RADS version 2 allowed to detect a clinically significant PC in 85.7% of cases and to avoid unnecessary puncture biopsies.

**Keywords:** prostate cancer, multiparametric MRI, diagnostics, gleason, diffusion-weighted imaging, PI-RADS.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенная злокачественная опухоль у мужчин. Притом что заболеваемость данной патологией за последние 30 лет выросла в 4 раза, летальность составляет около 10% [1]. Такая ситуация может быть объяснена в первую очередь растущими возможностями ранней диагностики РПЖ в результате широкого применения метода определения простатспецифического антигена (ПСА) в крови пациентов. В то же время немало основательных исследований доказывают, что современные диагностические и лечебные подходы при этом заболевании должны быть фундаментально пересмотрены и усовершенствованы. Исследователями не было получено достоверной разницы в показателях смертности у пациентов с локализованным РПЖ и выполненной радикальной простатэктомией в сравнении с пациентами, которые находились лишь на наблюдении. Кроме этого, проведение радикальной простатэктомии было связано со значительно более высокой частотой таких явлений, как недержание мочи и эректильная дисфункция [2]. Как и в случае радикальной простатэктомии, применение лучевой терапии для лечения РПЖ также ассоциировано с развитием осложнений, потеря потенции наблюдается у около 50% пациентов [3].

Хотя в случае раннего диагностирования, лечение данной патологии может быть эффективным при применении радикальной простатэктомии, такой подход является оптимальным и оправданным далеко не всегда. В связи с этим были предложены альтернативные клинические стратегии, такие как активное наблюдение, внимательное ожидание и органосберегающая фокальная терапия [4, 5]. Вышеупомянутые

подходы в первую очередь могут быть рекомендованы пациентам с так называемым клинически незначимым РПЖ: с опухолью  $\leq 6$  баллов по шкале Gleason и уровнем ПСА в крови  $< 10$  нг/мл [6, 7]. Однако нередко выбор оптимального метода лечения при индивидуальном подходе к пациенту представляет собой значительную клиническую проблему. Такая ситуация вызвана невысоким диагностическим достоинством ультразвукового метода в диагностике РПЖ и значительной долей ложноотрицательных результатов пункционной биопсии простаты, которая достигает 45% [8, 9].

В последние годы появились данные, что МРТ и его мультипараметрические изображения способны предоставлять ценную информацию для диагностики РПЖ, более точно стратифицировать пациентов для активного наблюдения и избегать ненужных пункционных биопсий простаты [10–12].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

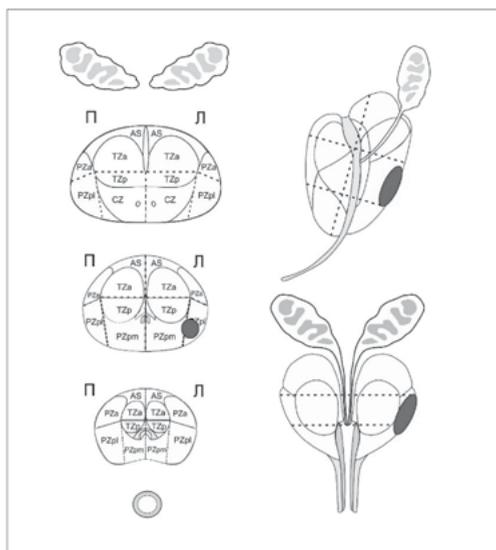
Оценить диагностическую эффективность применения мультипараметрической МРТ (мпМРТ) при выявлении клинически значимого РПЖ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было разрешено этической комиссией и проводилось на базе клиники кафедры урологии и кафедры радиологии и радиационной медицины ЛНМУ им. Данила Галицкого и на базе медицинского центра «Евроклиник» в течение 2018–2020 гг. В исследование вошло 26 мужчин в возрасте от 56 до 70 лет (средний возраст –  $67,6 \pm 4,5$  года) с подозрением на РПЖ по данным клинических обследований. Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, которое помимо общепринятых методов включало мпМРТ. Критериями включения в исследование служили один или более факторов: уровень общего ПСА в крови более 4 нг/мл, признаки РПЖ по данным пальцевого ректального исследования, признаки РПЖ по данным УЗИ. В любом случае до выполнения мпМРТ пункционная биопсия, кросс-секционные лучевые исследования простаты и лечение по поводу РПЖ не проводились.

МРТ выполнялась с помощью 1,5Т сканера (SignaHDxt, GeneralElectric, США) с использованием восьмиканальной катушки. Во всех случаях использовался одинаковый стандартизированный протокол сканирования, который помимо стандартных T1-взвешенных (осевых) и T2-взвешенных (осевых, сагиттальных, корональной) последовательностей включал осевые диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и осевые 3D-жиронасыщенные T1-взвешенные градиентные эхо. Осевые ДВИ выполняли со следующими параметрами: TR = 6000 мс, TE = 78 мс, поле зрения = 40 см  $\times$  40 см; матрица = 200  $\times$  192; толщина среза = 3,0 мм, с б-показателем = 1000 мм<sup>2</sup>/сек. ДВИ проводились до введения контрастных веществ с помощью одномоментной эхо-планарной последовательности изображений с техникой параллельной визуализации и насыщения жира. Карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) автоматически сгенерировались на рабочей станции на основе ДВИ и использовались в качестве меры диффузии. Осевые 3D-жиронасыщенные T1-взвешенные градиентные эхо – axial 3D fat-saturated T1-weighted

spoiled gradient echo, liver acquisition with volume acquisition (LAVA) проводили со следующими параметрами: TR = 4,5 мс, TE = 2,2 мс, угол поворота = 15°, поле зрения = 38 см × 38 см, матрица = 320 × 192, во время и после введения гадобутрола в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела в виде болюсной инъекции. Оценку накопления контраста в участках простаты проводили в раннюю фазу (через 7–10 секунд после его введения). Оценка полученных изображений МРТ осуществлялась согласно Рекомендациям Американского колледжа радиологии – Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS), версии 2 (2015 г.). Согласно данной системе проводили оценку последовательностей Т-2-взвешенных изображений, ДВИ и последовательностей динамического контрастного усиления (ДКУ). По результатам анализа изображений и рекомендаций присваивался соответствующий балл каждому из абнормальных участков простаты (самый большой участок считался основным, согласно рекомендациям в результате исследования выносились от 1 до 3 крупнейших зон поражения). Проводили оценку отдельно каждой из зон простаты – центральной, переходной и периферической. Полученный балл по системе PI-RADS интерпретировался следующим образом: 1 – очень низкая вероятность клинически значимого РПЖ; 2 – низкая вероятность клинически значимого РПЖ; 3 – промежуточный результат; 4 – высокая вероятность клинически значимого РПЖ; 5 – очень высокая вероятность клинически значимого РПЖ. Для обозначения участка поражения пользовались разработанными секторными картами простаты, на которых каждая из третей железы (базальная, средняя и апикальная) распределялась на 12 секторов (рис. 1).



**Рис. 1. Секторная карта простаты. Пациент Т., 65 лет. ПСА – 23 нг/мл, поражение предстательной железы – 4 балла по системе PI-RADS (зона поражения кодирована серым цветом)**

Fig. 1. Sector map of the prostate. Patient T., 65 years old. PSA – 23 ng/ml, prostate lesion – 4 points on the PI-RADS system (the area of lesion is coded in red)

Полученные данные мпМРТ сопоставляли с результатами клинических исследований (уровнем общего ПСА в крови), пункционной биопсии простаты и послеоперационных патоморфологических заключений. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Excel 2016.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены следующие данные о распределении пациентов по оценке по системе PI-RADS: 1 балл – 2 (7,69%) пациента, 2 балла – 5 (19,23%) пациентов, 3 балла – 8 (30,77%) пациентов, 4 балла – 6 (23,08%) пациентов и 5 баллов – 5 (19,23%) человек. Подробная клиническая характеристика подгрупп пациентов, распределенных согласно баллам по системе PI-RADS, представлена в табл. 1.

Всем пациентам, поражение простаты которых было классифицировано как 5 и 4 балла по системе PI-RADS, в течение 1 недели после мпМРТ была выполнена систематическая управляемая пункционная биопсия предстательной железы. По данным гистологических заключений в подгруппе пациентов с оценкой 5 клинически значимый РПЖ ( $\geq 7$  баллов по шкале Gleason) был выявлен в 100% случаев. В подгруппе пациентов с оценкой новообразования 4 по системе PI-RADS клинически значимый РПЖ был диагностирован в 5 (83,33%) случаях, а у 1 (16,67%) пациента – клинически незначимый вариант опухоли (6 баллов по шкале Gleason). Из 8 пациентов, поражение простаты которых было классифицировано по системе PI-RADS как 3 балла, пункционная биопсия была выполнена в 6 (75,0%) случаях, в связи с уровнем общего ПСА крови  $>4$  нг/мл, остальные пациенты подлежали динамическому наблюдению. По данным гистологических заключений в данной подгруппе пациентов клинически значимый РПЖ был диагностирован в 4 (66,67%) случаях, у 1 (16,67%) пациента – клинически незначимый вариант новообразования и у 1 (16,67%) пациента – доброкачественная гиперплазия простаты. Пациентам с оценками 1 и 2 по PI-RADS пункционная биопсия не проводилась, они подлежали динамическому наблюдению в течение 3 месяцев. В течение этого срока лишь у 1 пациента уровень общего ПСА в крови оставался более 4 нг/мл (составлял 5,2 нг/мл), в связи с чем была проведена пункционная биопсия простаты, диагностировали доброкачественную гиперплазию.

**Таблица 1**  
**Клиническая характеристика пациентов**

Table 1  
Clinical characteristics of patients

Балл по PI-RADS	Количество пациентов, абс. (%)	Средний возраст $\pm$ CO, лет	Средний объем простаты $\pm$ CO, см <sup>3</sup>	Средний уровень ПСА в крови $\pm$ CO, нг/мл
1 балл	2 (7,69%)	56,6 $\pm$ 9,4	34,5 $\pm$ 10,6	2,7 $\pm$ 3,4
2 балла	5 (19,23%)	60,4 $\pm$ 6,3	38,6 $\pm$ 15,7	3,1 $\pm$ 4,5
3 балла	8 (30,77%)	64,2 $\pm$ 7,2	43,4 $\pm$ 19,8	5,8 $\pm$ 4,8
4 балла	6 (23,08%)	65,6 $\pm$ 6,7	45,8 $\pm$ 22,4	10,5 $\pm$ 5,1
5 баллов	5 (19,23%)	66,1 $\pm$ 8,7	54,5 $\pm$ 34,6	14,5 $\pm$ 11,6

При ретроспективном анализе изображений мпМРТ было выявлено, что в 100% случаев гистологически верифицируемого клинически значимого ( $\geq 7$  баллов по шкале Gleason) РПЖ на Т2-взвешенных изображениях участок новообразования имел существенно сниженную интенсивность сигнала. При этом при локализации опухоли в периферической зоне в 89% случаев характер новообразования был фокальный (четкие контуры, клиновидная форма), а при нахождении участка поражения в переходной или центральной зонах в 75% случаев она имела нечеткие края и неправильную форму. В то же время на ДВИ зона поражения опухолевым процессом имела переменное ограничение диффузии (участка гиперинтенсивности от меньшей к большей интенсивности), что отражалось в снижении показателя измеряемого коэффициента диффузии по сравнению с непораженными тканями на ИКД-картах (гипоинтенсивные участки) у всех пациентов с клинически значимым РПЖ (рис. 2).

Следует отметить, что только у 19% пациентов с опухолью  $\geq 7$  баллов по шкале Gleason на изображениях динамического контрастного усиления наблюдалось накопление контрастного вещества в подозрительном участке в раннюю контрастную фазу, что позволяло получить дополнительную информацию о злокачественном характере новообразования.

Таким образом, из 16 случаев гистологически верифицированного клинически значимого РПЖ ( $\geq 7$  баллов по шкале Gleason) с помощью мпМРТ удалось диагностировать 14 случаев, что составило 85,7%.

Также нами была получена достоверная разница между средними показателями ИКД здоровой ткани простаты, ее доброкачественной гипоплазии, а также РПЖ в зависимости от балла по шкале Gleason (табл. 2).

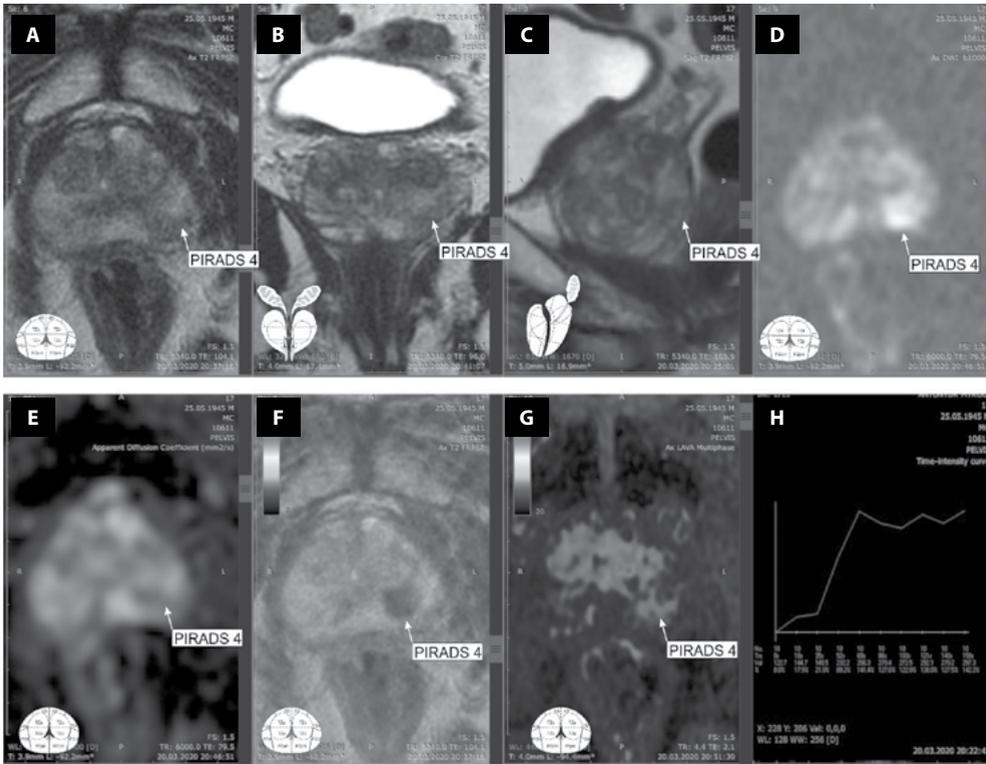
Нами была изучена диагностическая ценность применения мультипараметрической МРТ в выявлении клинически значимого РПЖ. Существуют данные других исследователей, которые изучали эффективность мпМРТ в диагностике этой патологии. Так, Meng и соавторы проанализировали связь между результатами мпМРТ, проведенной перед биопсией простаты, и уровнем выявления РПЖ. На основе полученных данных было доказано, что выполнение мпМРТ в комбинации с пункционной биопсией позволяло обнаружить на 26% больше случаев

**Таблица 2**  
**Среднее значение ИКД в зависимости от типа ткани простаты**

**Table 2**  
**Average value of MCD depending on the type of prostate tissue**

<b>Тип ткани простаты</b>	<b>Среднее значение ИКД <math>\pm</math> СО (<math>\times 10^{-3}</math> мм<sup>2</sup>/с)</b>
Нормальная ткань простаты	1,59 $\pm$ 0,09*
Доброкачественная гиперплазия	1,38 $\pm$ 0,10*
РПЖ	0,94 $\pm$ 0,11*
РПЖ (<7 баллов по шкале Gleason)	1,09 $\pm$ 0,03*
РПЖ ( $\geq 7$ баллов по шкале Gleason)	0,85 $\pm$ 0,08*

Примечания: ИКД – измеряемый коэффициент диффузии; СО – стандартное отклонение; \* при сравнении всех подгрупп между собой  $p < 0,05$ .



**Рис. 2.** Изображения мультипараметрической МРТ простаты. Тот же пациент, участки поражения обозначены стрелками. А-С – T-2 взвешенные изображения; D – аксиальное ДВИ; E – ИКД-карта; F – фузия T2/ДВИ; G – карта динамического контрастного усиления; H – кривая динамического контрастного усиления над областью интереса. Центральная зона: нормальный размер, гомогенизированная гипоинтенсивность в режиме T2, без признаков ограничения диффузии в режиме ДВИ. Переходная зона: увеличенный размер, неоднородная в режиме T2, с несколькими областями гипер- и гипоинтенсивности в режиме T2, кистозная атрофия, «организованный хаос», соответствующий картине доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Периферическая зона: толщина зоны сохранена, негомогенно гиперинтенсивная в режиме T2. Слева, в средней трети железы, в заднем-боковом сегменте фокальная область поражения размером 1,4×1×1,1 см, снижение интенсивности сигнала в режиме T2 с ограничением диффузии в ДВИ, снижение ИКД, раннее фокальное накопление контраста (PI-RADS 4)

**Fig. 2.** Image of multiparametric MRI of the prostate. The same patient, the affected areas are indicated by arrows. A-C – T-2 weighted images; D – axial DWI; E – MCD-map; F – fusion T2/DWI; G – dynamic contrast enhancement map; H – dynamic contrast enhancement curve over the area of interest. Central zone: normal size, homogenized hypointensity in the T2 mode, without the signs of diffusion restriction in the mode DWI. Transition zone: increased size, heterogeneous one in the T2 mode, with several areas of hyper- and hypointensity in the T2 mode, cystic atrophy, "organized chaos" corresponding to the picture of benign prostatic hyperplasia. Peripheral zone: the thickness of the zone is preserved, inhomogeneously hyperintense one in the T2 mode. On the left, in the middle third of the gland, in the posterior-lateral segment, the focal area of the lesion of the size 1,4×1×1,1 cm, decrease of signal intensity in the T2 mode with diffusion limitation in DWI, decrease of MCD, early focal contrast accumulation (PI-RADS 4)

клинически значимого РПЖ ( $\geq 7$  баллов по шкале Gleason) в сравнении с применением только систематической биопсии: 158 и 117 пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ) [10]. По нашим данным, применение мПМРТ в дополнение к систематической биопсии позволяло выявить 85,7% клинически значимого РПЖ. Согласно результатам исследования Vjurlin

и соавторов, применение мпМРТ и системы оценки PI-RADS позволяло выявить 71% случаев клинически значимого РПЖ, что соотносится с полученными нами данными. Вместе с тем, согласно данным авторов, комбинация результатов мпМРТ и показателя объема предстательной железы позволяла повысить предполагаемую отрицательную величину до 98% у мужчин с низким риском РПЖ [11]. Согласно данным проведенного в 2017 г. основательного исследования Hansen и коллег, выполнение только систематической биопсии простаты позволяло выявить РПЖ 7–10 баллов по шкале Gleason в 91% случаев. У пациентов с 5 баллами по шкале PI-RADS согласно данным мпМРТ систематическая биопсия не позволяла обнаружить 11% клинически значимого РПЖ, в то время как изображение-управляемая биопсия на основе результатов мпМРТ не позволяла выявить лишь 9% таких случаев [12]. По нашим данным, в подгруппе пациентов с оценкой 5 по шкале PI-RADS клинически значимый РПЖ ( $\geq 7$  баллов по шкале Gleason) был выявлен в 100% случаев, что в целом соответствует данным литературы.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности мультипараметрической МРТ в диагностике рака предстательной железы. Применение системы PI-RADS версии 2 позволяло в 85,7% случаев выявлять клинически значимый вариант РПО ( $\geq 7$  баллов по шкале Gleason) и избегать ненужных пункционных биопсий при отсутствии его лучевых признаков. В то же время использование контрастного усиления приносило дополнительную диагностическую информацию лишь в ограниченном количестве случаев.

### **Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Источник финансирования:** работа является фрагментом НИР кафедры урологии ЛНМУ им. Данила Галицкого (ДР.40.02.0001.18), государственное финансирование.

**Участие авторов:** Ю.С. Кобильнык – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Ю.О. Мыцик – концепция и дизайн исследования; А.Ц. Боржиевский – концепция и дизайн исследования; И.Ю. Дутка – сбор и обработка материалов; И.М. Комнацька – сбор и обработка материалов; В.Я. Дмытрив – разработка научных источников; А.А. Строй – подготовка рукописи; И.В. Дац – сбор и обработка материалов; Д.З. Воробець – сбор и обработка материалов; В.Н. Мацькевич – разработка секторной карты и подготовка изображений.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Maiyoh G.K., Twei V.C. (2019) Rising Cancer Incidence and Role of the Evolving Diet in Kenya. *NutrCancer*, 13, pp. 1–16. doi: 10.1080/01635581.2018.1542010
2. Wilt T.J., Andriole G.L., Brawer M.K. (2017) Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 28, 377 (13), pp. 1302–3. doi: 10.1056/NEJMc1710384
3. Mitin T., Nguyen P.L. (2019) Postoperative Radiation Therapy in Localized Prostate Cancer: When, How Much, and How Fast? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 103 (2), pp. 289–92. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.08.003

4. Sureda A., Fumadó L., Ferrer M., Garín O., Bonet X., Castells M. (2019) Health-related quality of life in men with prostate cancer undergoing active surveillance versus radical prostatectomy, external-beam radiotherapy, prostate brachytherapy and reference population: a cross-sectional study. *HealthQualLifeOutcomes*, 17 (1): 11. doi: 10.1186/s12955-019-1082-4
5. Shah T.T., Peters M., Eldred-Evans D., Miah S., Yap T., Faure-Walker N.A. (2019) Early-Medium-Term Outcomes of Primary Focal Cryotherapy to Treat Nonmetastatic Clinically Significant Prostate Cancer from a Prospective Multicentre Registry. *EurUrol*. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.030
6. Pooli A., Salmasi A., Faiena I., Lenis A.T., Johnson D.C., Lebacle C. (2019) Variation in surgical treatment patterns for patients with prostate cancer in the United States: Do patients in academic hospitals fare better? *UrolOncol*, 37 (1), pp. 63–70. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.018.
7. Kim S.H., Park E.Y., Joo J., Joung J.Y., Seo H.K., Chung J. (2018) Effect of Neoadjuvant Hormone Therapy on Resection Margin and Survival Prognoses in Locally Advanced Prostate Cancer after Prostatectomy Using Propensity-Score Matching. *Biomed Res Int.*, 4307207. doi: 10.1155/2018/4307207.
8. Press B., Rosenkrantz A.B., Huang R., Taneja S.S. (2018) The ultrasound characteristics of regions identified as suspicious by magnetic resonance imaging (MRI) predict the likelihood of clinically significant cancer on MRI-ultrasound fusion-targeted biopsy. *BJU Int*. doi: 10.1111/bju.14615.
9. Shoji S. (2019) Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound fusion image-guided prostate biopsy: Current status of the cancer detection and the prospects of tailor-made medicine of the prostate cancer. *InvestigClinUrol*, 60 (1), pp. 4–13. doi: 10.4111/icu.2019.60.1.4.
10. Meng X., Rosenkrantz A.B., Mendhiratta N., Fenstermaker M., Huang R., Wysock J.S. (2016) Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes. *EurUrol*, 69 (3), pp. 512–7. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.005
11. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J., Wysock J.S., Lepor H., Rosenkrantz A.B. (2014) Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol*, 192 (3), pp. 648–58. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117.
12. Hansen N.L., Kesch C., Barrett T., Koo B., Radtke J.P., Bonekamp D. (2017) Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*, 120 (5), pp. 631–8. doi: 10.1111/bju.13711

Поступила/Received: 01.09.2020

Контакты/Contacts: jurij\_kobilnyk@ukr.net, mytsyk.yulian@gmail.com, i.dutka@euroclinic.com.ua, komnatska@gmail.com, dv@ukr.net

Ревтович М.Ю.

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии  
имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Reutovich M.

N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

## Результаты локальной интраперитонеальной химиотерапии при резектабельном раке желудка IIA–IIIC стадий

Results of Local Intraperitoneal Chemotherapy in Resectable Gastric Cancer of the Stage IIA–IIIC

### Резюме

**Цель исследования.** Повысить эффективность радикального лечения рака желудка (РЖ) IIA–IIIC стадий путем применения локальной адъювантной интраперитонеальной химиотерапии (ИХТ).

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты проспективного рандомизированного исследования, включающего 157 пациентов с резектабельным раком желудка IIA–IIIC стадий (III–IV тип по Borrmann), у 67 из которых была проведена адъювантная ИХТ с применением цисплатина, депонированного на монокарбоксихлориде.

**Результаты.** Комбинация радикальной операции и локальной ИХТ позволила в сравнении с группой хирургического контроля снизить: 1) частоту прогрессирования РЖ на 23,2% ( $p=0,038$ ); 2) частоту метастатической перитонеальной диссеминации на 33,1% ( $p<0,001$ ); 3) 4-летнюю кумулятивную инцидентность перитонеальной диссеминации с  $44,6\pm 7,20\%$  до  $10,9\pm 4,70\%$  ( $p_{\text{Gray}} < 0,001$ ). Применение адъювантного лечения позволило увеличить показатели 4-летней выживаемости: 1) скорректированной с  $43,9\pm 7,6\%$  до  $67,0\pm 7,5\%$  ( $p_{\text{log-rank}} = 0,04$ ); 2) выживаемости, свободной от диссеминации, – с  $43,6\pm 7,4\%$  до  $67,7\pm 7,4\%$  ( $p_{\text{log-rank}} = 0,03$ ).

**Вывод.** Полученные результаты подчеркивают необходимость и целесообразность применения локальной адъювантной ИХТ у пациентов, страдающих РЖ IIA–IIIC стадии, для предупреждения последующего прогрессирования опухолевого процесса, и прежде всего предотвращения развития метастатической перитонеальной диссеминации.

**Ключевые слова:** рак желудка, перитонеальная диссеминация, интраперитонеальная химиотерапия.

### Abstract

**Purpose.** To increase the effectiveness of radical treatment of the stage IIA-IIIC gastric cancer (GC) by means of administering local adjuvant peritoneal chemotherapy (IPC).

**Materials and methods.** In the article, there are analyzed the results of prospective randomized study of 157 patients with resectable GC of the stage IIA–IIIC (types III–IV, according to the Borrmann classification); in 67 patients, there was administered the cisplatin/polymer-based adjuvant IPC.

**Results.** The combination of radical surgery and local IPC let to reduce (1) the frequency of GC progression by 23,2% ( $p=0,038$ ), (2) the frequency of peritoneal dissemination by 33,1% ( $p<0,001$ ), and (3) 4-year cumulative incidence of peritoneal dissemination from 44,6±7,20% to 10,9±4,70% ( $p_{\text{Gray}}<0,001$ ). As a consequence, it was possible to increase (1) 4-year adjusted survival from 43,9±7,6% to 67,0±7,5% ( $p_{\text{log-rank}}=0,04$ ), (2) 4-year dissemination-free survival from 43,6±7,4% to 67,7%±7,4% ( $p_{\text{log-rank}}=0,03$ ).

**Conclusion.** The study results highlight the therapeutic efficacy and the benefits of local adjuvant IPC for the stage IIA–IIIC GC patients to prevent subsequent disease recurrence, and especially the development of metachronous peritoneal metastases.

**Keywords:** gastric cancer, peritoneal dissemination, intraperitoneal chemotherapy.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Инициальным моментом для развития метакронной перитонеальной диссеминации (ПД) после радикального лечения рака желудка (РЖ) является появление в брюшной полости свободных опухолевых клеток, распространяющихся с поверхности серозной оболочки желудка при инвазии ее опухолью, и/или из пересеченных лимфатических сосудов, и/или лимфоузлов при выполнении лимфодиссекции [1, 2]. Последнее может наблюдаться как при инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4a), так и при ее отсутствии (pT1–3) [2]. Пациенты с глубокой инвазией первичной опухоли, соответствующей pT1–3, традиционно считаются наименее угрожаемыми для развития метакронной ПД, в связи с чем ряд исследователей не считают целесообразным проведение интраперитонеальной химиотерапии (ИХТ) при такой глубине инвазии стенки желудка, поскольку исключается возможность диссеминации опухолевых клеток с поверхности серозной оболочки [3]. В то же время исследованиями Т. Marutsuka и соавт. (2003) [1] было продемонстрировано, что выполняемая при хирургическом лечении РЖ лимфодиссекция является одним из факторов распространения опухолевых клеток в брюшной полости, увеличивая риск развития метакронной ПД как у пациентов с pT4, так и у пациентов с pT1–3. Последнее определяет актуальность проведения исследований по оценке эффективности локальной ИХТ у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов, когда цитостатик имплантируется в область удаленного метастатически измененного регионарного лимфоколлектора.

В данной статье приведен опыт интраперитонеального применения цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе, при проведении интраоперационной ИХТ у пациентов с резектабельным РЖ.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность радикального лечения рака желудка (РЖ) IIA–IIIC стадий путем применения локальной адъювантной интраперитонеальной химиотерапии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014 по 2018 г. в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова проведено проспективное рандомизированное исследование по оценке эффективности

ИХТ у пациентов с резектабельным РЖ IIA–IIIC стадий. В исследование было включено 157 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (мужчин 105, женщин 52), страдавших РЖ pT1–4N0–3M0 без перехода первичной опухоли на пищевод. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В исследование включались пациенты с операбельным РЖ (без перехода на пищевод) pT2N1–3M0 и pT3–4N0–3M0 (IIA–IIIC стадии) с физическим статусом, соответствующим ECOG 0–1, язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной макроскопическими формами роста первичной опухоли (III–IV тип по R. Borrmann (1926)). Радикальное хирургическое лечение включало выполнение гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 пациентам обеих групп согласно рекомендациям Японской ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association – JGCA, 1998). ИХТ была проведена у пациентов основной группы после завершения радикальной операции и окончания формирования анастомозов и заключалась в имплантации салфеток цисплатина, депонированного

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов**

Table 1  
Characteristics of patients

Признак	Группы пациентов		Уровень значимости
	Основная	Контрольная	
Число пациентов, абс. (%)	67 (100)	90 (100)	–
Мужчины/женщины, абс. (%)	49 (73,1) / 18 (26,9)	56 (62,2) / 34 (37,8)	0,173
Возраст, лет±SE	60,0±8,0	59,0±9,0	0,472
pT			0,668
pT1, абс. (%)	3 (4,5)	9 (10)	
pT2, абс. (%)	9 (13,4)	12 (13,3)	
pT3, абс. (%)	17 (25,4)	21 (23,3)	
pT4, абс. (%)	38 (56,7)	48 (53,4)	
pN			0,519
pN0, абс. (%)	27 (40,3)	36 (40)	
pN1, абс. (%)	11 (16,4)	18 (20)	
pN2, абс. (%)	8 (11,9)	16 (17,8)	
pN3, абс. (%)	21 (31,4)	20 (22,2)	
G			0,933
GI, абс. (%)	1 (1,5)	3 (3,3)	
GII, абс. (%)	16 (23,9)	21 (23,4)	
GIII, абс. (%)	49 (73,1)	63 (70)	
GIV, абс. (%)	1 (1,5)	3 (3,3)	
Тип операции			0,180
Гастрэктомия, абс. (%)	22 (32,8)	33 (36,7)	
Комбинированная гастрэктомия, абс. (%)	2 (3,0)	9 (10)	
Комбинированная субтотальная резекция желудка, абс. (%)	3 (4,5)	4 (4,4)	
Субтотальная резекция желудка, абс. (%)	40 (59,7)	44 (48,9)	

на монокарбоксихлориде (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной артерии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м<sup>2</sup> (патент Республики Беларусь № 20953 от 27.12.2016). Системная химиотерапия пациентам обеих групп не назначалась.

Первичными конечными точками исследования являлись выживаемость, свободная от диссеминации, и выживаемость, свободная от прогрессирования. Вторичные конечные точки – частота послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность при применении ИХТ.

При определении выраженности побочных эффектов ИХТ пользовались критериями шкалы СТСАЕ версия 5.0

При оценке показателей выживаемости учитывались следующие события:

- общая выживаемость – в качестве события при расчете ОВ принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии;
- скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события при расчете принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ;
- выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП) – в качестве события принимали факт регистрации любого прогрессирования РЖ или летальный исход от основного заболевания;
- выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД) – в качестве события принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине или летальный исход от основного заболевания (необязательно сопровождавшийся ПД).

Дополнительным критерием оценки отдаленных результатов была кумулятивная инцидентность (КИ) случаев прогрессирования РЖ – интенсивный показатель, характеризующий накопление случаев прогрессирования в динамике наблюдения. В группах сравнения изучена КИ: а) метастазов перитонеальной диссеминации; б) отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ), к которым относили все отдаленные метастазы, кроме метастазов по брюшине.

При оценке различных событий использован анализ конкурирующих рисков [4], оценивалась инцидентность событий, произошедших с пациентами в послеоперационном периоде, а именно КИ перитонеальной диссеминации и КИ ОЛГМ. Сравнение инцидентности для различных групп осуществлялось с помощью критерия Грея [5]. Частоты прогрессирования в группах анализировали с помощью точного критерия Фишера. Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки выживаемости использовали метод множественных оценок Каплана – Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное». Оценку выживаемости осуществляли по тесту log-rank Мантела – Кокса. Статистический анализ данных выполняли с помощью статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия).

Исследование проведено в рамках исследовательского протокола «Разработать способ профилактики локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов (диссеминация опухоли по брюшине) у радикально оперированных пациентов, страдающих раком желудка IB–IIIC стадий с использованием цисплатина, депонированного на монокарбоксихлеллюлозе», зарегистрированного в государственном реестре научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ Республики Беларусь (№ госрегистрации 20170414). Проведение исследования одобрено Ученым советом РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (протокол № 17 от 09.10.2013, протокол № 19 от 19.12.2016), Комитетом по этике РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (протокол № 103 от 18.12.2013). Включение пациентов в протокол проводилось только после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее количество осложнений в контрольной группе превысило таковое в группе комбинированного лечения и составило 15,6% и 7,5% соответственно без статистически значимых различий между группами ( $p=0,197$ ). Количество хирургических осложнений в основной и контрольной группах составило 2 (3%) и 11 случаев (12,2%) соответственно ( $p=0,074$ ), нехирургических – 3 (4,5%) и 3 случая (3,3%) соответственно ( $p=0,959$ ). В структуре хирургических осложнений послеоперационного периода у пациентов обеих групп преобладал послеоперационный панкреатит – 2 пациента (100%) в основной группе и 8 (из 11 пациентов – 72,7%) в группе хирургического контроля (табл. 2).

При оценке токсических осложнений проведенной ИХТ не было отмечено тяжелых осложнений IV–V степени согласно СТСАЕ версия 5.0, а частота токсических реакций III степени составила всего 6,0% (4 пациента), лейкопении отмечено не было.

Отдаленные результаты лечения рассчитаны для выборки из 96 включенных в исследование пациентов: основная группа – 46 (мужчин 34, женщин 12), контрольная – 50 (мужчин 28, женщин 22). При анализе отдаленных результатов не учитывались пациенты, не соответствующие критериям включения, точно определить которые на момент включения не представлялось возможным из-за интраоперационной рандомизации:

- нерадикально оперированные пациенты из-за наличия роста опухоли в одном из краев отсечения (R1): в основной группе – 1 пациент, в контрольной – 1 пациент;
- пациенты с макроскопическими вариантами РЖ по R. Borrmann (1926) I–II по результатам окончательного морфологического исследования (как не соответствующие критериям включения): в основной группе – 11 пациентов, в контрольной – 20 пациентов;
- пациенты, глубина инвазии первичной опухоли у которых по результатам морфологического исследования не распространялась за пределы подслизистого слоя (pT1a-b), как несоответствующие критериям включения (интраоперационная рандомизация была проведена из-за невозможности разграничения опухолей pT1 и pT2 только на основании ревизии во время операции): в основной группе – 9 пациентов, в контрольной – 16 пациентов;

**Таблица 2**  
**Осложнения послеоперационного периода в группах сравнения**

**Table 2**  
**Complications of the postoperative period in comparison groups**

Вид осложнения	Группы сравнения, n (%)		Степень по СТСАЕ, версия 5.0
	Основная, n=67	Контрольная, n=90	
Нехирургические осложнения:			
Лихорадка неясного генеза	1 (20%)	–	I
Инфаркт миокарда	1 (20%)	–	II
Острая почечная недостаточность	1 (20%)	–	II
Полисегментарная пневмония	–	2 (14,3%)	II
Тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий, псевдомембранозный колит	–	1 (7,1%)	II
Хирургические осложнения: послеоперационный панкреатит, очаговый панкреонекроз, перфорация тощей кишки в области муфты ПКА, местный серозно-фибринозный перитонит	1 (20%)	–	IV
Послеоперационный панкреатит, паралитическая кишечная непроходимость	1 (20%)	–	IV
Инфильтрат послеоперационной раны	–	1 (7,1%)	I
Послеоперационный панкреатит	–	3 (21,5%)	II
Наружный неполный желчный свищ после холецистэктомии	–	1 (7,1%)	II
Послеоперационный панкреатит, очаговый панкреонекроз, наружный панкреатический свищ	–	2 (14,3%)	III
Послеоперационный панкреатит, очаговый панкреонекроз, панкреатический абсцесс, вскрывшийся в брюшную полость, серозно-фибринозный перитонит	–	3 (21,5%)	IV
Несостоятельность швов ПКА, разлитой серозно-фибринозный перитонит	–	1 (7,1%)	IV
Всего	5 (100%)	14 (100%)	–

- пациенты, у которых при плановом морфологическом исследовании участков брюшины, подозрительных в отношении диссеминации, получено ее морфологическое подтверждение, то есть диагностирована IV стадия РЖ: в контрольной группе – 2 пациента;
- пациенты, которые были потеряны из наблюдения в ранние сроки после проведения хирургического лечения – 2 пациента контрольной группы.

После исключения пациентов, не соответствовавших критериям включения, обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени распространенности опухолевого процесса, характеру выполненного хирургического лечения.

Медиана наблюдения составила 47 месяцев. Проведение комбинированного лечения сопровождалось уменьшением частоты прогрессирования РЖ с 58% (29 из 50 пациентов) в группе хирургического контроля до 34,8% (16 из 46 пациентов) в группе комбинированного лечения ( $p=0,038$ ), в том числе частоты метастатической ПД с 44% (22 из 50 пациентов)

до 10,9% (5 из 46 пациентов) –  $p < 0,001$ . При этом количество ОЛГМ было сопоставимым в обеих сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). Детально частота и структура прогрессирования РЖ представлена в табл. 3.

Анализ показателей выживаемости выявил статистически значимое улучшение отдаленных результатов лечения у пациентов основной группы в сравнении с хирургическим контролем, несмотря на то, что в течение первых 2–3 лет с момента проведения радикального лечения наблюдается максимальное количество случаев прогрессирования РЖ [6] (табл. 4).

**Таблица 3**  
**Частота прогрессирования рака желудка в группах сравнения**

**Table 3**  
**The incidence of gastric cancer progression in the comparison groups**

Характер прогрессирования	Группа	Всего пациентов	p*
Диссеминация опухоли по брюшине, абс. (%)	основная	5 (10,9)	<0,001
	контрольная	22 (44)	
Прогрессирование, включая перитонеальную диссеминацию, абс. (%)	основная	16 (34,8)	0,038
	контрольная	29 (58)	
<b>Отдаленные лимфогематогенные метастазы:</b>			
В печени, абс. (%)	основная	8 (17,4)	0,153
	контрольная	3 (6)	
В поджелудочной железе, абс. (%)	основная	0	>0,99
	контрольная	0	
В легких, абс. (%)	основная	0	>0,99
	контрольная	1 (2)	
В нерегионарных лимфоузлах, абс. (%)	основная	6 (13)	>0,99
	контрольная	7 (14)	
В костях скелета, абс. (%)	основная	1 (2,2)	0,967
	контрольная	0	
Локорегионарный рецидив, абс. (%)	основная	0	>0,99
	контрольная	1 (2)	

Примечание: \* сравнение основной и контрольной групп.

**Таблица 4**  
**Показатели выживаемости в группах сравнения**

**Table 4**  
**Indicators of survival in the groups of comparison**

Выживаемость	Группы сравнения / 4-летняя выживаемость, ±SE		p
	основная	контрольная	
Общая выживаемость	54,6±7,7	41,3±7,4	0,3
Скорректированная выживаемость	67,0±7,5	43,9±7,6	0,04
Выживаемость, свободная от прогрессирования	60,4±7,7	41,5±7,4	0,09
Выживаемость, свободная от диссеминации	67,7±7,4	43,6±7,4	0,03

Отдельно проанализированы результаты лечения наиболее неблагоприятной для развития метастазной ПД категории пациентов, у которых установлена инвазия первичной опухолью серозной оболочки желудка – pT4a-b. Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени распространенности опухолевого процесса, характеру выполненного хирургического лечения. Кроме инвазии первичной опухолью серозной оболочки, у данных пациентов имели место: метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора и макроскопическая форма роста первичной опухоли, соответствующая R. Vortmann (1926) III–IV. Категория пациентов, обладающая вышеперечисленными неблагоприятными факторами, является наиболее проблемной с точки зрения предупреждения прогрессирования опухолевого процесса, даже несмотря на радикальный характер проведенного хирургического лечения [7]. Тем не менее комбинация радикального хирургического лечения с адьювантной ИХТ сопровождалась снижением частоты прогрессирования РЖ с 63,2% (24 из 38 пациентов) в группе хирургического контроля до 35,5% (11 из 31 пациента) в группе комбинированного лечения ( $p=0,023$ ). Наряду с уменьшением общего количества случаев прогрессирования РЖ, отмечено снижение частоты метастазной ПД с 44,7% (17 из 38 пациентов) в контрольной группе до 16,1% (5 из 31 пациента) после проведения ИХТ ( $p<0,001$ ). При этом количество ОЛГМ в обеих группах сравнения было сопоставимым и составило 6/31 (19,4%) в основной группе против 7/38 (18,4%) в контрольной группе ( $p=0,922$ ). Для пациентов данной подгруппы в рассматриваемые сроки наблюдения отмечена тенденция к увеличению показателей выживаемости (табл. 5).

Таким образом, проведение ИХТ у рассматриваемой категории пациентов (pT4a-b) создает предпосылки для улучшения отдаленных результатов лечения, несмотря на исходно имеющуюся высокую вероятность прогрессирования, включая развитие метастазной ПД.

Для более детального анализа вариантов прогрессирования РЖ после проведенного комбинированного лечения проведен анализ конкурирующих рисков различных вариантов прогрессирования, продемонстрировавший статистически значимое снижение КИ метастазной ПД в сравнении с группой хирургического контроля, в том числе и у наиболее неблагоприятной категории пациентов с наличием инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4a-b) (табл. 6).

**Таблица 5**  
**Показатели выживаемости в группах сравнения у пациентов pT4a-b**

Table 5  
Indicators of survival in the groups of comparison in patients pT4a-b

Выживаемость	Группы сравнения / 4-летняя выживаемость, %±SE		p
	основная	контрольная	
Скорректированная выживаемость	62,7±9,4	38,8±8,7	0,1
Выживаемость, свободная от прогрессирования	59,6±9,4	35,6±8,4	0,09
Выживаемость, свободная от диссеминации	63,1±9,3	38,6±8,5	0,07

**Таблица 6**

**Кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования РЖ**

**Table 6**  
Cumulative incidence of the variants of progression of GC

Кумулятивная инцидентность	Значение кумулятивной инцидентности (%±SE) / Группа пациентов				P
	Основная		Контрольная		
	1-летняя	4-летняя	1-летняя	4-летняя	
КИ перитонеальной диссеминации*	4,35±3,1	10,9±4,7	20,0±5,7	44,6±7,2	<0,001
КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов**	13,04±5,0	24,0±6,4	4,0±2,8	12,9±5,1	0,177
<b>pT4a-b</b>					
КИ перитонеальной диссеминации*	6,2±4,4	15,6±6,6	21,5±6,7	45,7±8,5	0,008
КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов**	12,5±6,0	18,8±7,1	5,3±3,7	16,9±6,6	0,872

Примечания: \* событием считали наступление прогрессирования с развитием ПД независимо от другого варианта прогрессирования, если они были установлены одновременно; \*\* событием считали любое прогрессирование при отсутствии признаков ПД.

Применение ИХТ у пациентов с глубиной инвазии стенки желудка, соответствующей pT2–3, позволило предотвратить развитие метастатической ПД, в то время как КИ данного варианта прогрессирования РЖ в группе хирургического контроля составила: 1-летняя – 16,7±11,3%, 4-летняя – 35,7±13,5% (p=0,009).

Для определения потенциально неблагоприятных факторов прогноза, ассоциированных с прогрессированием РЖ в отдаленные сроки после радикального лечения, проведен многофакторный анализ с использованием модели конкурирующих рисков (модель Файна – Грея) (табл. 7).

**Таблица 7**

**Оценка относительного риска прогрессирования с развитием перитонеальной диссеминации при конкурирующих рисках**

**Table 7**  
Assessment of the relative risk of progression with development of peritoneal dissemination in competing risks

Факторы, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа		
	β	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	–	–	–
Пол м против ж	–	–	–
Аденокарцинома GIII–IV против GI–II	–	–	–
pN1–2 против pN0	0,65	1,9 (0,5–7,3)	0,335
pN3 против pN0	1,86	6,4 (1,9–22)	0,003
pT4b против pT4a	–	–	–
Субтотальная резекция желудка против Гастрэктомия + комбинированная гастрэктомия	–	–	–
Хирургическое лечение против комбинированного лечения с ИХТ	1,77	5,9 (2,2–15,7)	<0,001

Установлено статистически значимое увеличение риска развития метакронной ПД: при метастатическом поражении 7 и более регионарных лимфоузлов (pN3). В случае отсутствия ИХТ цисплатином, депонированным на монокарбоксицеллюлозе, то есть у пациентов группы хирургического контроля, отмечено увеличение риска развития метакронной ПД в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения – ОР 5,9 (95% ДИ 2,2–15,7),  $p_{\text{Fine-Gray}} < 0,001$ . Последнее подчеркивает важность проведения адьювантной ИХТ для предупреждения развития канцероматоза у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов и свидетельствует о возможности использования для этих целей цисплатина, депонированного на монокарбоксицеллюлозе.

Направленная на элиминацию свободных опухолевых клеток интраперитонеальная химиотерапия у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов рассматривается на сегодняшний день рядом исследователей в качестве перспективного способа предупреждения развития метакронной ПД [6–8]. Несомненным преимуществом ИХТ в сравнении с адьювантной системной химиотерапией является и меньшая частота токсических осложнений при интраперитонеальном введении цитостатиков благодаря низкой резорбции последних в системный кровоток из-за наличия гематоперитонеального барьера. Проведенное исследование является одним из немногих, в которых в клинических условиях продемонстрирована возможность успешного интраперитонеального применения пролонгированного цитостатика для проведения локальной ИХТ, направленной на предупреждение метакронной ПД при РЖ.

Ряд ранее проведенных экспериментальных исследований продемонстрировал перспективность применения для ИХТ пролонгированных цитостатиков [9–12], представляющих собой комбинированные препараты, в которых цитостатик депонирован на рассасывающемся полимерном носителе, обеспечивающем пролонгированное высвобождение его в зоне имплантации. Используемый в нашем исследовании для проведения локальной ИХТ цисплатин, депонированный на монокарбоксицеллюлозе, обеспечивает продолжительный канцерцидный эффект благодаря длительному (до 1,5 мес.) высвобождению цисплатина из его комплекса с монокарбоксицеллюлозой [13].

Несмотря на пролонгированный характер противоопухолевой активности использованного цитостатика, не было отмечено токсических осложнений IV–V степени (согласно СТСАЕ, версия 5.0), а токсические осложнения III степени были отмечены в 6% случаев, что отличает использованный вариант проведения ИХТ от других, упоминаемых в литературе [14–17]. По мнению ряда исследователей, факторами, сдерживающими широкое применение адьювантной ИХТ (в том числе и при РЖ), являются ассоциированные с ней осложнения [14–16]. Например, Seshadri R.A. et al. (2016) [16] приводят следующую структуру осложнений при применении адьювантной ИХТ (с учетом данных метаанализов [14, 20]): несостоятельность швов анастомозов – 1,7–3,3%; перфорации кишечника – 1,4–2,8%; спаечная кишечная непроходимость – 2,6–3,5%; миелосупрессия – 2,9–6,3%; нарушение функции печени – 3,1%. В проведенном нами исследовании упомянутых выше осложнений отмечено не было, что подчеркивает перспективность разработанного способа

комбинированного лечения РЖ с точки зрения обеспечения приемлемой переносимости ИХТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, с одной стороны, о целесообразности применения у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов локальной ИХТ пролонгированными цитостатиками (в нашем случае цисплатином, депонированным на монокарбоксицеллюлозе) для предупреждения развития метастазной ПД, с другой стороны – о необходимости проведения исследований, направленных на разработку пролонгированных цитостатиков для интраперитонеальной химиотерапии.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация радикальной операции и локальной интраперитонеальной химиотерапии цисплатином, депонированным на монокарбоксицеллюлозе, сопровождается удовлетворительными непосредственными результатами (частота осложнений 15,6%), приемлемой токсичностью (частота токсических реакций III степени (согласно СТСАЕ, версия 5.0) составила 6%, токсические реакции IV–V степени не зарегистрированы) и позволяет в сравнении со стандартным хирургическим лечением снизить: 1) частоту прогрессирования РЖ на 23,2% ( $p=0,038$ ), 2) частоту метастазной перитонеальной диссеминации на 33,1% ( $p<0,001$ ), 3) 4-летнюю кумулятивную инцидентность перитонеальной диссеминации с  $44,6\pm 7,20\%$  до  $10,9\pm 4,70\%$  ( $p_{\text{Gray}}<0,001$ ). Применение адьювантного лечения позволило увеличить показатели 4-летней выживаемости: 1) скорректированной – с  $43,9\pm 7,6\%$  до  $67,0\pm 7,5\%$  ( $p_{\text{log-rank}}=0,04$ ), 2) выживаемости, свободной от диссеминации – с  $43,6\pm 7,4\%$  до  $67,7\pm 7,4\%$  ( $p_{\text{log-rank}}=0,03$ ).

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Marutsuka T., Shimada S., Shiomori K. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin. Cancer Res.*, vol. 9(2), pp. 678–685.
2. Reutovich M. (2016) Prognostическое значение статуса метилирования гена RECK у пациентов с резектабельным раком желудка [Prognostic value of RECK methylation status in patients with resectable gastric cancer]. *Innovacionnye tekhnologii v medicine*, vol. 4 (3–4), pp. 154–166.
3. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C. (2016) Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomized phase 2/3 trial. Randomized controlled trial. *Lancet Oncol.*, vol. 17, pp. 1697–1708.
4. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. (1980) *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York: John Wiley and Sons, 321 p.
5. Gray R.J. (1988) A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Statistics*, vol. 16, pp. 1141–1154.
6. Feingold P.L., Kwong M.L., Davis J.L., Rudloff U. (2017) Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Gastric Cancer at Risk for Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review. *J. Surg. Oncol.*, vol. 115, pp. 192–201.
7. Ikeguchi M., Kondou A., Oka A. (1995) Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur. J. Surg.*, vol. 161 (8), pp. 581–586.
8. Zheng L. (2015) Intraperitoneal 5-fluorouridine combined intravenous chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Strait Pharmaceutical J.*, vol. 27, pp. 103–104.
9. Soma D., Kitayama J., Konno T. et al. (2009) Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer. *Cancer Science*, vol. 100 (10), pp. 1979–1985.
10. Wang Y., Gong C., Yang L. (2010) 5-FU-hydrogel inhibits colorectal peritoneal carcinomatosis and tumor growth in mice. *BMC Cancer*, vol. 10 (8), pp. 402–409.

11. Gong C.Y., Yang B., Qian L.Y. et al. (2012) Improving intraperitoneal chemotherapeutic effect and preventing postsurgical adhesions simultaneously with biodegradable micelles. *Nanomed.: Nanotechn. Biol. and Med.*, vol. 8 (6), pp. 963–973.
12. Ampollini L., Sonvico F., Barocelli E. et al. (2010) Intrapleural polymeric films containing cisplatin for malignant pleural mesothelioma in a rat tumour model: a preliminary study. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 37, pp. 557–565.
13. Sheleg S.V., Korotkevich E.A., Zhavrid E.A. (2002) Local chemotherapy with cisplatin-depot for multiform glioblastoma. *J. Neuro-Oncology*, vol. 60, pp. 53–59.
14. Mi D.H., Li Z., Yang K.H. (2013) Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern. J. Hyperthermia.*, vol. 29 (2), pp. 156–167.
15. Xue S.-L., Su H.-F., Hu X.-Q. (2012) Adjuvant combined systemic chemotherapy and intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer. *Oncology Lett.*, vol. 4 (6), pp. 1309–1314.
16. Seshadri R.A., Glehen O. (2016) Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J. of Gastroenterol.*, vol. 22, no 3, pp. 1114–1130.
17. Sun J., Song Y., Wang Z. (2012) Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer*, vol. 12 (1), pp. 526–535.

---

Поступила/Received: 15.09.2020

Контакты/Contacts: mihail\_revtoich@yahoo.com

Новикова Т.Г.<sup>1,2</sup>, Николов Н.А.<sup>3</sup>, Makeev С.С.<sup>1</sup>, Стеблюк В.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт нейрохирургии имени академика А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

<sup>3</sup> Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт», Киев, Украина

<sup>4</sup> Украинская военно-медицинская академия, Киев, Украина

Novikova T.<sup>1,2</sup>, Nikolov N.<sup>3</sup>, Makeev S.<sup>1</sup>, Steblyuk V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Institute of neurosurgery named after academician A.P. Romodanov of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> NMAPE named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup> Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

## Применение перфузионной ОФЭКТ в диагностике церебральных изменений у пациентов в промежуточном и отдаленном периодах боевой взрывной легкой черепно-мозговой травмы

SPECT in the Diagnosis of Cerebral Changes in Patients  
in the Intermediate and Long-Term Periods of Combat  
Explosive Mild Traumatic Brain Injury

### Резюме

**Введение.** В результате современных боевых действий страдают лица наиболее трудоспособного и жизненно активного возраста. Речь идет о прогнозировании сроков и степени восстановления нарушенных функций и работоспособности. Черепно-мозговая травма сопровождается не только многообразием морфологических изменений, но и нарушением метаболических процессов, усугубляющих тяжесть травмы.

**Цель.** Оценить эффективность применения ОФЭКТ с перфузионным радиофармпрепаратом (РФП) в комплексной диагностике церебральных изменений у пациентов с постконтузионным синдромом вследствие боевых действий.

**Материалы и методы.** Обследовано 30 мужчин в возрасте от 29 до 51 года, с постконтузионным синдромом (ПКС) различной степени тяжести. Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование, включавшее нейропсихологическое тестирование (НПТ), ультразвуковую диагностику магистральных сосудов головы (УЗД), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ). Эффективный мозговой кровоток по данным ОФЭКТ оценивали на основе оригинальной методики и соответствующего программного обеспечения ScintyBrain.

**Результаты.** Средние диагностические показатели НПТ, данных УЗД, сцинтиграфии генеральной совокупности пациентов свидетельствуют, что у пациентов с ПКС наблюдаются достаточно выраженные вегетативные и когнитивные изменения; кровоток по магистральным сосудам головного мозга в среднем в пределах нормы; эффективная перфузия сегментов головного мозга незначительно снижена.

**Выводы.** Установлено, что результаты ОФЭКТ коррелируют с результатами нейропсихологического тестирования. Полученные результаты позволяют охарактеризовать степень выраженности церебральных изменений у пациентов с постконтузионным синдромом.

**Ключевые слова:** ОФЭКТ, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, головной мозг (ГМ), объемный мозговой кровоток (ОМК), нейропсихологическое тестирование (НПТ), постконтузионный синдром (ПКС).

---

### Abstract

---

Modern warfare affects persons of the most vital active age. We are talking about predicting the timing and extent of recovery of impaired functions and performance. Traumatic brain injury is accompanied by not only a variety of morphological changes, but also a violation of metabolic processes, contributing to the severity of the injury.

**Purpose.** To evaluate the efficacy of SPECT with perfusion radiopharmaceuticals in the complex diagnosis of cerebral changes in patients with post-concussion syndrome as a result of fighting.

**Materials and methods.** We examined 30 males aged from 29 to 51 years with post-concussion syndrome of various severity. All patients underwent comprehensive clinical examination, including neuropsychological testing, ultrasound examination of the main vessels of the head (ultrasound), single photon emission computed tomography (SPECT). Effective cerebral blood flow on the SPECT data was evaluated on the base of original methods and the software "ScintyBrain".

**Results.** The average diagnostic indicators of neuropsychological testing, the data of ultrasonography, and scintigraphy of the general population of patients show that patients with post-contusion syndrome have sufficiently expressed vegetative and cognitive changes; the flow of blood through the main vessels of the brain is in the normal range on average; effective perfusion of segments of the brain is slightly reduced.

**Conclusion.** The results of the SPECT study correlate with the results of neuropsychological testing. The obtained results let to describe the severity of cerebral changes in patients with post-concussion syndrome.

**Keywords:** SPECT, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, brain, cerebral blood flow, neuropsychological testing, post-concussion syndrome.

---

Во время проведения операции объединенных сил на Востоке Украины наблюдался значительный рост количества пострадавших с минно-взрывной травмой. Минно-взрывная травма (МВТ) – это огнестрельная сочетанная травма, возникающая в результате импульсного воздействия комплекса поражающих факторов при взрыве минных боеприпасов. МВТ характеризуется взаимосвязанным влиянием значительных повреждений тканей с одновременным развитием общего контузионно-коммоционного синдрома. В результате современных боевых действий страдают лица наиболее трудоспособного и жизненно активного возраста, преимущественно мужчины. Если раньше основное внимание в прогнозе течения и результатов ЧМТ уделяли тяжелой травме, то в настоящее время преобладает легкое травматическое повреждение

мозга. Речь идет не о риске летального исхода, а о прогнозировании сроков и степени восстановления нарушенных функций и работоспособности. Как известно, черепно-мозговая травма сопровождается не только многообразием морфологических изменений, но и нарушением метаболических процессов, усугубляющих тяжесть травмы [1].

Клиницисты практически единодушно отмечают сложности диагностики МВТ, клиническая картина которой может не соответствовать степени морфологических изменений ГМ.

Диагностика последствий легкой боевой ЧМТ должна быть комплексной, основанной не только на клинических данных, но и на нейровизуализационных.

Так, в частности, для исследования мозгового кровотока и метаболических процессов в головном мозге (ГМ) применяется однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), основанная на радионуклидной нейровизуализации [2, 3]. ОФЭКТ с перфузионным радиофармпрепаратом дает возможность не только оценить общий или локальный кровоток, но также и определить зоны нормального, повышенного или пониженного кровотока.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения ОФЭКТ с перфузионным радиофармпрепаратом (РФП) в комплексной диагностике церебральных изменений у пациентов с постконтузионным синдромом вследствие боевых действий.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 мужчин в возрасте от 29 лет до 51 года, с постконтузионным синдромом различной степени тяжести, которые находились в отделении нейротравматологии Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова (Киев, Украина). Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование, включавшее нейропсихологическое тестирование, ультразвуковую диагностику магистральных сосудов головы (УЗД), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ).

ОФЭКТ проводилась на гамма-камере «E. Cam» (Siemens) с использованием перфузионного РФП  $99\text{mTc}$ -НМРАО.

Эффективный мозговой кровоток по данным ОФЭКТ оценивали на основе оригинальной методики и соответствующего программного обеспечения ScintyBrain [4, 5].

Стандартная вводимая пациенту активность  $99\text{mTc}$ -НМРАО составляла 555–740 МБк.

Протокол сбора скинтиграфических данных состоял из нескольких этапов:

- радиометрия шприца с РФП до введения пациенту (1 кадр за 6 с);
- косвенная ангиография головного мозга и сердца в течение 120 с (1 кадр за 1 с); запись информации начинался сразу же после интравенозного введения РФП в кубитальную вену;
- радиометрия шприца с остаточной радиоактивностью РФП после введения (1 кадр за 6 с);
- проведение ОФЭКТ.

Эмиссионную томографию начинали через 15–20 мин после введения РФП. Исследование включало сбор 64 или 120 проекций, матрица сбора данных 128×128. Реконструкция полученных срезов проводилась в аксиальной, фронтальной и сагитальной проекциях.

Косвенную ангиографию проводили пациентам в состоянии покоя при отсутствии зрительных раздражителей.

**Анализ данных.** Обработку сцинтиграфических данных проводили в разработанной программной среде Matlab 2016. Основными показателями для количественного анализа кинетики РФП в сегментах головного мозга выступали:

- объемный мозговой кровоток (ОМК мл/мин на 100 г мозга);
- удельная асимметрия накопления РФП в сегменте ГМ правого полушария по отношению к соответствующему сегменту в левом полушарии ( $A_{RL}$ , отн. ед.);
- удельная асимметрия накопления РФП в сегменте ГМ по отношению к мозжечку левого полушария ( $A_0$ , отн. ед.).

Удельная асимметрия  $A_{RL}$  рассчитывалась по формуле:

$$A_{RL} = \frac{I_R/V_R}{I_L/V_L},$$

где  $I$  и  $V$  – скорость радиоактивного счета (имп/с) в объеме  $V$  ( $\text{см}^3$ ), индексы  $R$  и  $L$  соответствуют правому и левому полушариям ГМ.

Удельная асимметрия  $A_0$  рассчитывалась по формуле:

$$A_0 = \frac{I_i/V_i}{I_0/V_0},$$

где индекс  $i$  – порядковый номер зоны интереса (ЗИ),  $0$  – индекс, соответствующий ЗИ мозжечка левого полушария.

Анализ гемодинамики в сегментах ГМ проводился в сегментах: Lobus frontalis, Lobus parietalis, Lobus occipitalis, Insula, lobus insularis, Lobus temporalis, Nucleus, Thalamus, Cerebellum, Pons, Hemisphere (полушарие в целом, исключая мозжечок).

Методика расчета ОМК отражена в [4, 5]. Главной особенностью является то, что количественная оценка мозгового кровотока не сравнивается с кровотоком мозжечка, где эффективная перфузия считается постоянной величиной (метод N.A. Lassen) [6]. При сравнении ОМК ГМ, рассчитываемый по разным методикам, индексом «Lassen» обозначен кровоток методом N.A. Lassen, «SB» – по предложенной нами методике [4, 5].

Для автоматизации процесса обработки и анализа сцинтиграфических изображений ГМ в программной среде Matlab 2016 было разработано программное обеспечение (ПО) с интерфейсом ScintiBrain.

ПО ScintiBrain имеет следующие функциональные возможности:

- считывание данных с DICOM-файлов;
- анализ данных косвенной ангиографии и аппроксимация кинетики РФП математической моделью;
- реконструкция ОФЭКТ;
- построение 2D- и 3D-зон интереса, в том числе на основе компьютерного атласа ГМ (рис. 1);
- расчет ОМК.

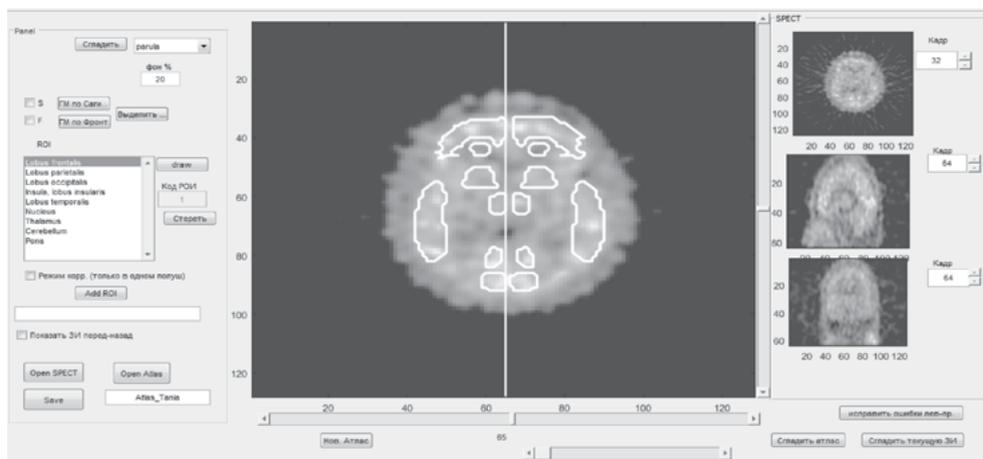


Рис. 1. Пример ЗИ в ОФЭКТ-атласе: экранная форма программного модуля для создания атласа

Fig. 1. Example regions of interest of the SPECT atlas: screen form of the software module for creating an atlas

Сопоставление результатов исследований ОФЭКТ у пациентов с ПКС в данной работе проводилось по отношению к клиническим результатам нейропсихологического тестирования и данным ультразвуковой диагностики магистральных сосудов головного мозга.

НПТ позволяло оценить вегетативные и нейропсихологические нарушения; проводилось на основе [7]:

- опросника «Цицерон»;
- оценки психоэмоциональной сферы на основе критериев «шкала избегания» («влияния событий»), «интрузия», «гипервозбудимость» [7];
- опросника для оценки психопатии (шкала самооценки наличия посттравматического стрессового расстройства), адаптированного для военных – PCL-m (P) [8];
- оценки вегетативных изменений по Вейну (W) [9].

Ультразвуковая диагностика сосудов ГМ проводилась на основе методики [10].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние диагностические показатели НПТ, данных УЗД, скintiграфии генеральной совокупности пациентов с ПКС представлены в табл. 1–3, где  $M$  – среднее значение,  $s$  – среднеквадратическое отклонение; FVI – объемный кровоток по сосудам; индексы СА, ПА,  $\Sigma$  – кровоток в сонных и позвоночных артериях, суммарный кровоток артерий соответственно. Приведенные данные свидетельствуют о следующем. У пациентов с ПКС наблюдаются достаточно выраженные вегетативные (средний показатель  $W$  более 43) и когнитивные изменения ( $P$  более 50); кровоток по магистральным сосудам ГМ в среднем в пределах нормы; эффективная перфузия сегментов ГМ – незначительно снижена. Взаимный корреляционный анализ всех показателей (табл. 4) свидетельствует, что признаки вегетативных изменений и общего самочувствия

**Таблица 1**  
**Средние значения показателей нейропсихологического тестирования**

**Table 1**  
**Average values of neuropsychological testing**

Показатель	М±σ
Опросник «Цицерон»	2,13±1,16
Общее количество	41,37±19,37
Шкала «влияние событий»	1,65±0,93
Интрузия	1,99±1,24
Гипервозбудимость	1,83±0,97
Шкала PCL	51,63±18,86
Вегетативное состояние по Вейну	43,21±16,08

**Таблица 2**  
**Средние значения объемного кровотока в магистральных сосудах ГМ по данным УЗИ**

**Table 2**  
**Average values of volumetric blood flow in the main vessels of the brain according to ultrasound**

Показатель	М±σ
FVI <sub>S</sub> (мл/мин)	1760,74±579,45
FVI <sub>CA</sub> (мл/мин) dex	690,01±239
FVI <sub>CA</sub> (мл/мин) sin	754,16±313,06
FVI <sub>S CA</sub> (мл/мин)	1444,16±526,69
Асимметрия CA dex/sin	0,97±0,23
FVI <sub>ПА V2</sub> (мл/мин) dex	133,05±57,13
FVI <sub>ПА V2</sub> (мл/мин) sin	183,53±59,59
FVI <sub>S ПА</sub> (мл/мин)	287,80±127,63
Асимметрия ПА <sub>V2</sub> dex/sin	0,78±0,45

пациентов тесно связаны с кровотоком по позвоночным артериям; эффективная перфузия сегментов ГМ преимущественно связана с кровотоком в сонных артериях. Достоверных скинтиграфических признаков, имеющих прямую корреляционную зависимость с НПТ, для генеральной совокупности пациентов не выявлено.

Статистические результаты НПТ пациентов при соответствующем делении на группы представлены в табл. 5, где показано, что все параметры тестирования при увеличении номера группы статистически увеличиваются с большим или меньшим перепадом.

Данные ультразвуковой диагностики сосудов свидетельствуют, что при наиболее выраженных симптомах боевой контузии (III группа) наблюдается асимметрия кровотока в сонных артериях на фоне относительно нормальных абсолютных показателей объемной скорости крови; несколько снижен кровоток в позвоночных артериях на уровне V<sub>2</sub> у пациентов II и III групп по отношению к I группе. Наблюдается снижение ОМК практически во всех основных сегментах мозга у пациентов III группы по отношению к I и II группам, при этом между I и II группами

**Таблица 3**  
**Средние значения ОМК сегментов ГМ по данным УЗИ (M±s)**

**Table 3**  
**Ultrasound values of cerebral blood flow in brain segments (M±s)**

Сегмент ГМ	ОМК <sub>SB</sub> , мл/мин/100 г	ОМК <sub>Lassen</sub> , мл/мин/100 г
Frontalis – dex	40,27±15,51	49,93±5,43
Frontalis – sin	39,96±15,63	49,23±5,62
P arietalis – dex	39,11±14,79	47,91±4,74
Parietalis – sin	40,35±15,40	50,24±4,49
Occipitalis – dex	39,55±14,29	49,18±4,28
Occipitalis – sin	39,62±14,25	49,34±3,99
Insula – dex	34,76±12,73	40,60±5,55
Insula – sin	35,42±13,24	41,51±5,43
Temporalis – dex	40,19±14,87	50,17±4,62
Temporalis – sin	39,98±14,98	49,67±5,34
Nucleus – dex	28,00±10,84	29,89±5,23
Nucleus – sin	28,01±10,69	30,16±5,62
Thalamus – dex	34,63±13,05	40,72±7,60
Thalamus – sin	35,17±13,16	41,67±7,59
Cerebellum – dex	42,68±16,00	55,00±0,00
Cerebellum – sin	42,38±15,78	54,54±2,72
Pons – dex	40,09±14,59	50,53±6,04
Pons – sin	38,32±14,14	47,15±6,81
Hemisphere – dex	35,63±13,21	41,63±3,79
Hemisphere – sin	35,38±13,15	41,22±4,16

**Таблица 4**  
**Статистически достоверная корреляционная связь между показателями НПТ, УЗИ и ОФЭКТ**

**Table 4**  
**Statistically significant correlation between neuropsychological indicators, ultrasound, and SPECT**

Параметр 1	Параметр 2	Коэффициент корреляции
Шкала по опроснику «Цицерон»	FVI <sub>S ПА</sub>	-0,69
Интрузия	FVI <sub>S ПА</sub>	-0,63
Оценка вегетативного состояния по Вейну	FVI <sub>S ПА</sub>	-0,70
FVI <sub>S CA</sub> (мл/мин)	A <sub>пнт</sub> Temporalis	-0,73
FVI <sub>S CA</sub> (мл/мин)	ОМК <sub>SB</sub> ГМ и сегментов ГМ (кроме Nucleus) на 100 г	-0,73
FVI <sub>S</sub> (мл/мин)	ОМК <sub>SB</sub> ГМ и сегментов ГМ (кроме Nucleus) на 100 г	-0,69
FVI <sub>S CA</sub> (мл/мин)	ОМК <sub>Lassen</sub> Occipitalis	0,83
	ОМК <sub>Lassen</sub> Temporalis	0,72
Асимметрия ПА <sub>v2</sub> dex/sin	ОМК <sub>Lassen</sub> Thalamus	-0,82
FVI <sub>S</sub> (мл/мин)	ОМК <sub>Lassen</sub> Occipitalis	0,80
	ОМК <sub>Lassen</sub> Temporalis	0,70

**Таблица 5**  
**Средние значения показателей нейропсихологического тестирования для групп пациентов**

**Table 5**  
**Average values of neuropsychological testing for patient groups**

Показатель	M±σ		
	I группа, n=6	II группа, n=6	III группа, n=9
По опроснику «Цицерон»	0,95±1,01	2,45±1,01	2,70±1,09
Общее	29,83±14,59	45,83±14,59	47,43±24,43
Шкала «влияние событий»	0,85±0,57	1,93±0,57	2,09±0,96
Интрузия	1,21±1,19	1,91±1,19	2,73±0,97
Гипервозбудимость	1,34±0,71	1,86±0,71	2,23±0,73
Шкала PCL	39,50±6,18	50,83±6,18	62,71±20,52
Оценка вегетативного состояния по Вейну	30,67±14,75	49,50±14,75	48,57±12,12

**Таблица 6**  
**Средние значения объемного кровотока в магистральных сосудах ГМ по данным УЗИ для групп пациентов**

**Table 6**  
**Average values of volumetric blood flow in the main vessels of the brain according to ultrasound data for patient groups**

Показатель	M±s		
	I группа, n=6	II группа, n=6	III группа, n=9
FVI <sub>S</sub> (мл/мин)	1893,06±463,52	1487,46±463,52	1807,73±700,49
FVI <sub>CA</sub> (мл/мин) dex	763,02±190,56	640,99±190,56	682,01±289,43
FVI <sub>CA</sub> (мл/мин) sin	738,07±170,92	580,26±170,92	817,48±387,84
FVI <sub>S,CA</sub> (мл/мин)	1501,09±361,47	1221,25±361,47	1499,49±651,99
Асимметрия CA dex/sin	1,02±0,00	1,10±0,00	0,91±0,29
FVI <sub>ПА, V2</sub> (мл/мин) dex	161,79±31,36	96,86±31,36	135,54±69,38
FVI <sub>ХА, V2</sub> (мл/мин) sin	230,19±70,69	169,36±70,69	172,70±61,63
FVI <sub>S, ПА</sub> (мл/мин)	391,98±102,05	266,21±102,05	308,24±91,22
Асимметрия ХА <sub>V2</sub> dex/sin	0,72±0,06	0,58±0,06	0,87±0,57

различия крайне сомнительны, в то время как по данным НПТ (табл. 5), наоборот, более выражено различие между I-II и I-III группами, между II-III – существенно меньше перепад показателей.

Невыраженные различия средних показателей данных ОФЭКТ у пациентов разных групп могут объяснить построенные регрессионные кривые между скантографическими данными и показателями НПТ (рис. 2, 3). Представленные скатерограммы и уравнения регрессии показывают, что между данными НПТ и эффективным кровотоком в сегментах ГМ наблюдается достаточно высокая линейная зависимость, особенно для II и III групп. Так, при увеличении параметров «гипервозбудимость» и «PCL-т» наблюдается тенденция к увеличению перфузии сегментов ГМ, но прямые (фактически линейным переносом, особенно заметно на рис. 1) смещаются вниз; в то же время различия средних значений ОМК для трех групп могут оставаться невыраженными.

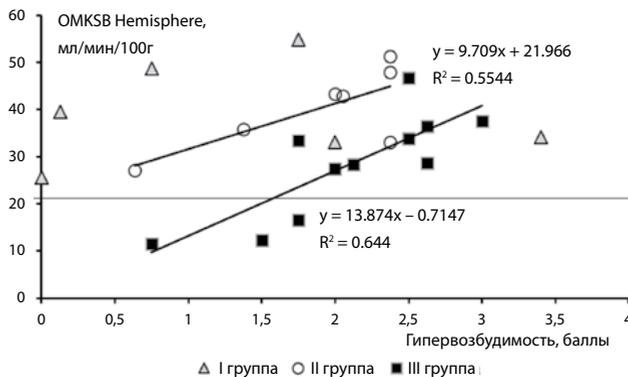
Прослеживается четкая тенденция снижения ОМК<sub>сб</sub> при увеличении общего суммарного кровотока по магистральным сосудам к ГМ по данным УЗИ (табл. 4, рис. 4). Это свидетельствует о том, что у пациентов

**Таблица 7**  
**Средние значения ОМК сегментов ГМ по данным ОФЭКТ**

**Table 7**  
**Average cerebral blood flow of brain segments according to SPECT**

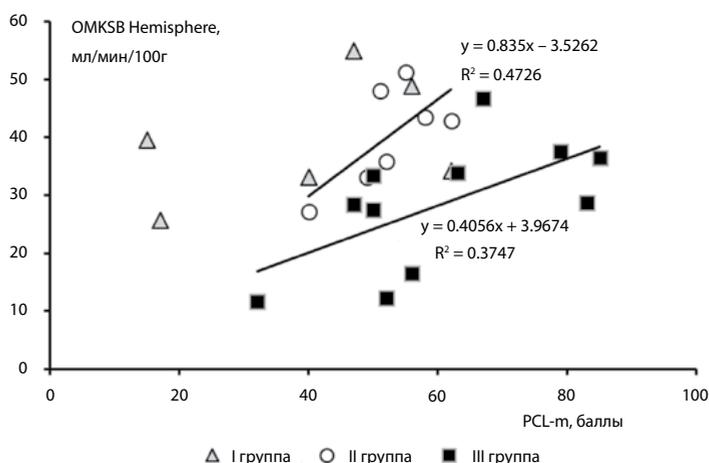
Сегмент ГМ	ОМКСВ, мл/мин/100 г (M±σ)		
	I группа, n=6	II группа, n=6	III группа, n=9
Frontalis – dex	43,99±12,57	44,95±11,65	37,06±14,54
Frontalis – sin	44,08±12,68	44,40±11,97	36,51±14,14
Parietalis – dex	43,36±12,18	43,94±10,55	35,53±13,74
Parietalis – sin	44,49±13,25	45,52±10,62	36,62±13,98
Occipitalis – dex	44,59±13,05	45,15±9,77	35,11±11,58
Occipitalis – sin	44,29±13,15	44,63±9,42	35,81±12,31
Insula – dex	37,95±9,74	39,59±9,65	31,29±9,08
Insula – sin	39,41±11,33	40,17±9,49	31,45±9,07
Temporalis – dex	44,35±13,83	44,96±9,52	36,71±12,87
Temporalis – sin	44,60±14,18	44,51±9,09	36,28±12,80
Nucleus – dex	30,88±8,39	33,02±7,74	23,97±6,80
Nucleus – sin	31,05±7,36	32,97±8,48	24,00±6,84
Thalamus – dex	39,58±10,75	38,59±10,62	30,60±8,55
Thalamus – sin	41,13±10,51	40,27±10,21	29,83±8,14
Cerebellum – dex	48,07±14,36	47,99±9,96	38,49±15,19
Cerebellum – sin	47,53±14,59	47,66±9,94	38,45±14,77
Pons – dex	43,69±13,02	44,17±8,48	37,41±13,62
Pons – sin	42,62±13,49	42,39±9,12	34,77±10,07
Hemisphere – dex	39,45±11,72	40,10±9,34	32,25±10,82
Hemisphere – sin	39,33±11,76	39,82±9,29	31,83±10,23

Примечания: ОМК в сегментах ГМ, рассчитанный по методу A. Lassen, в группах пациентов статистически не отличался. Разница ОМК в сегментах ГМ в группах не превышала 3 мл/мин/100 г.



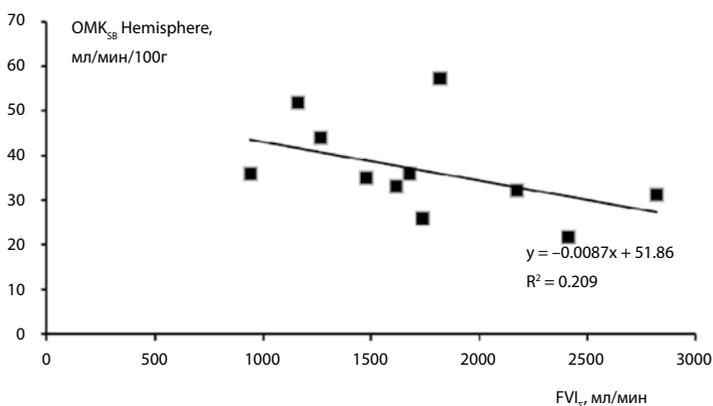
**Рис. 2. Регрессионные зависимости между показателем гипервозбудимости и ОМК<sub>сб</sub> в полушариях ГМ: для III группы пациентов наблюдается четкая линейная зависимость (коэффициент корреляции R=0,95); для II группы линейная зависимость между показателями сохраняется, но снижается коэффициент корреляции R=0,75; для III группы линейной взаимосвязи не прослеживается, коэффициент корреляции стремится к нулю**

Fig. 2. Regression relationships between the index of hyper-excitability and CBF<sub>sb</sub> in the hemispheres: for the III group of patients, a clear linear relationship is observed (correlation coefficient R=0.95); for the group II, the linear relationship between the indicators is maintained, but the correlation coefficient R=0.75 decreases; for the third group, a linear relationship is not traced, the correlation coefficient tends to zero



**Рис. 3. Регрессионные зависимости между показателем теста PCL и OMK<sub>SB</sub> в полушариях ГМ**

**Fig. 3. Regression relationships between the PCL-m and CBF<sub>SB</sub> in the hemispheres of the brain**



**Рис. 4. Регрессионные зависимости между FVI<sub>z</sub> и OMK<sub>SB</sub> в полушариях ГМ**

**Fig. 4. Regression relationships between FVI<sub>z</sub> and CBF<sub>SB</sub> in the hemispheres of the brain**

с ПКС повышение признаков нервно-вегетативной дисфункции и мнестически-когнитивного дефицита сопровождается уменьшением притока крови по магистральным сосудам, что компенсируется некоторым повышением эффективной перфузии тканей мозга.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перфузионная ОФЭКТ позволяет определить изменения церебрального кровотока у пациентов с постконтузионным синдромом, который произошел в результате боевых действий. Установлено, что у таких пациентов результаты ОФЭКТ исследования коррелируют с результатами нейропсихологического тестирования.

Полученные результаты позволяют охарактеризовать степень выраженности церебральных изменений у пациентов с постконтузионным синдромом на основе оценки эффективной перфузии сегментов головного мозга по данным ОФЭКТ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Все процедуры, выполненные пациентам в ходе исследования, соответствуют этическим стандартам институционального и национального комитетов по этике и Хельсинкской декларации 1964 года и поздним поправкам или аналогичным этическим стандартам.

От каждого из пациентов получено информированное согласие.

**Исследование не имело спонсорской поддержки.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Vasilieva I., Vasiliev A., Kostyuk M. Modern ideas about the pathogenesis of closed traumatic brain injury. K.: TOV Zadruga, 1996. Klumbis L.A. Neurophysiology of traumatic brain injury. - Vilnius: Moxlas. - 1976.-263 p.
2. Vereshchagin N.V. (1993) *Brain circulation. Modern research methods in clinical neurology*. M: Inter-Libra, 208 p.
3. Makeev S.S. (2014) Radionuclide anatomy and physiology of the brain. *Radiological Bulletin*, no 3, pp. 31–38.
4. Nikolov N., Makeev S., Yaroshenko O., Novikov T. (2016) Quantitative assessment of cerebral blood flow according to scintigraphic studies with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *Medical Physics*, pp. 72–79.
5. Nikolov N., Makeev S., Yaroshenko O., Novikova T. (2017) Quantitative evaluation of the absolute value of the cerebral blood flow according to the scintigraphic studies with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *Research Bulletin of the National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute"*, pp. 61–68.
6. Ito H. (2006) Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry. *Annals of Nuclear Medicine*, pp. 131–138.
7. Toth P., Szarka N., Farkas E. (2016) Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 311, no 5, pp. H1118-H1131. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00267.2016>.
8. PTSD Checklist – Military Version (PCL-M). Available at: <https://www.colleaga.org/tools/ptsd-checklist-military-version-pcl-m#:~:text=The%20PTSD%20checklist%2Dmilitary%20version,and%20making%20a%20PTSD%20diagnosis.>
9. Lelyuk V.G. (2007) *Ultrasound angiology*. 3rd ed. M: Real Time, 416 p.

---

Поступила/Received: 01.09.2020

Контакты/Contacts: nikolka\_@ukr.net, novikova\_tg@ukr.net

DOI: 10.34883/PI.2020.8.3.016  
УДК 616-01/99

Сало М.О., Петриченко О.М., Балашова О.И., Довбня А.О.  
Днепропетровский областной клинический онкологический диспансер Днепропетровского областного совета, Днепр, Украина

Salo M., Pertychenko O., Balashova O., Dovbnia A.  
Dniprovskiy regional clinical oncology dispensary of the Dnipropetrovsk regional council, Dnipro, Ukraine

## Множественная миелома, клинический случай

### Multiple Myeloma, a Clinical Case

#### Резюме

**Цель работы.** Распространенность множественной миеломы – 2–4 случая на 100 000 человек. Соотношение мужчин и женщин – 1,6:1, средний возраст – 65 лет. У представителей негроидной расы в 2 раза чаще, чем у европеоидной. Этиология заболевания неизвестна, но рассматривают роль хромосомных и генетических факторов, радиации и химических препаратов. Необходимо отметить, что наличие анемии может быть преимуществом или единственной причиной диагностического поиска.

**Материалы и методы.** Постановка диагноза «множественная миелома» затруднена. Поэтому необходимо учитывать все характерные симптомы этого заболевания: боль в костях (ночью или во время отдыха), почечная недостаточность, гиперкальциемия, анемия, инфекции, которые часто рецидивируют. Прежде чем поставить такой диагноз, необходимо выявить: М-протеин и литическое поражение костей, протеинурию легких цепей или избыточное количество плазматических клеток в костном мозге.

**Результаты.** Пациентка К., 1957 г. р., прибыла в КП «ДОКОД» ДОР» г. Днепр для исследования ОГП, ОБП и малого таза. Из анамнеза: на протяжении последних 20 лет травм и аварий не было, болеет с декабря 2019 года, жалобы на боли в костях таза, которые усиливаются ночью или в покое, боли со временем стали сильнее. В декабре 2019 года проходила КТ-исследование скелета, в заключении установлено: остеохондроз позвоночника и застарелые переломы костей таза, диск не предоставлен. При исследовании в апреле 2020 года определяются: симметричные патологические переломы костей таза, с отеком мягких тканей, перелом в 11-м ребре слева и метастаз в печени.

**Заключение.** Множественная миелома – редко встречаемое злокачественное заболевание. Обычно проходит много времени от появления жалоб до постановки диагноза, так как множественная миелома развивается очень медленно. Поэтому для постановки диагноза и своевременного и удачного лечения необходимо внимательно собрать анамнез, жалобы и провести все необходимые анализы и исследования.

**Ключевые слова:** множественная миелома, злокачественное заболевание, патологические переломы костей, метастазы в печени.

#### Abstract

**Purpose.** The prevalence of multiple myeloma is 2–4 cases for 100 000 people. The ratio of men and women is 1.6:1, the average age is 65 years. Representatives of the black race are 2 times more likely to have it than the Caucasian people. The etiology of the disease is unknown, but the role of

chromosomal and genetic factors, radiation and chemicals is considered. It should be noted that the presence of anemia may be an advantage or the only reason for a diagnostic search.

**Materials and methods.** Diagnosis of multiple myeloma is difficult. Therefore, it is necessary to take into account all typical symptoms of this disease: bone pain (at night or during rest), renal failure, hypercalcemia, anemia, infections that often recur. Before making this diagnosis, it is necessary to reveal: M-protein and lytic bone damage, proteinuria of the light chains, or an excess of plasma cells in the bone marrow.

**Results.** Patient K. (born 1957) arrived in Communal Company "Dniprovskiy regional clinical oncology dispensary of the Dnipropetrovsk regional council" for the study of the chest, abdomen, and pelvic CT. The data of the anamnesis were the following: over the past 20 years, there have been no injuries and accidents; she has been sick since December 2019, with complaints of pain in the pelvic bones, which was especially aggravated at night or at rest; the pain became stronger over time. In December 2019, the CT scan of the skeleton was carried out. The conclusion was the following: osteochondrosis of the spine and chronic pelvic fractures – the disk was not provided. The study in April 2020 revealed the following: symmetrical pathological fractures of the pelvic bones with soft tissue swelling, a fracture in the 11<sup>th</sup> rib on the left, and a metastasis node in the liver.

**Conclusion.** Multiple myeloma is a rare malignant disease. It usually takes a long time from the appearance of complaints to the diagnosis, because multiple myeloma develops very slowly. Therefore, in order to make a diagnosis, the anamnesis and complaints should be carefully collected, all necessary analyses and studies should be conducted for timely and successful treatment.

**Keywords:** multiple myeloma, malignant disease, pathological bone fractures, liver metastasis.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома – это злокачественная плазмоклеточная опухоль, продуцирующая моноклональные иммуноглобулины, которые встраиваются в прилежащую ткань и разрушают ее. Характерные симптомы: боль в костях (ночью или во время отдыха), почечная недостаточность, гиперкальциемия, анемия, инфекции, которые часто рецидивируют. Диагностика: необходимо выявить M-протеин и литическое поражение костей, протеинурию легких цепей или избыточное количество плазматических клеток в костном мозге. Распространенность множественной миеломы – 2–4 случая на 100 000 человек. Соотношение мужчин и женщин – 1,6:1, средний возраст – 65 лет. У представителей негроидной расы встречается в 2 раза чаще, чем у европеоидной. Этиология заболевания неизвестна, но рассматривают роль хромосомных и генетических факторов, радиации и химических препаратов. Чаще всего проявляется персистирующими болями в костях (особенно в области спины или грудной клетки), почечная недостаточность, рецидивирующие бактериальные инфекции; но в большинстве случаев диагноз ставится на основании результатов обычных лабораторных тестов, которые определяют повышение уровня общего белка в крови или наличие протеинурии. Характерны патологические переломы, из-за поражения позвонков возможна компрессия спинного мозга с развитием параличей. Необходимо отметить, что наличие анемии может быть преимуществом или единственной причиной диагностического поиска; в небольшом количестве случаев наблюдаются проявления, которые характерны для синдрома гипервязкости крови. Также может развиваться

почечная недостаточность. Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия нехарактерны. Диагностика:

- общий анализ крови, с подсчетом тромбоцитов, мазок периферической крови, скорость оседания эритроцитов и биохимическая панель (мочевина, креатинин, кальций, мочева кислота, лактатдегидрогеназа). Анемия определяется у 80% пациентов, которая проявляется нормоцитарно-нормохромным характером и состоит из 3–12 эритроцитов. Количество лейкоцитов и тромбоцитов нормальное. Наблюдается повышение скорости оседания эритроцитов >100 мм/ч; возможно повышение уровня азота, мочевины крови, креатинина, лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты. Гиперкальциемия определяется у 10% пациентов;
- электрофорез белка сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией; количественное определение иммуноглобулинов; свободных легких цепей в сыворотке. Для количественного определения состава М-протеина используется электрофорез белков сыворотки крови и концентрация суточной мочи. Сывороточный электрофорез определяет М-протеин у 80–90% пациентов. У других 10–20% пациентов присутствуют только свободные моноклональные легкие цепи (белок Бенс-Джонса) или IgD. Поэтому необходимо проводить иммунофиксационный электрофорез в случае предположения о наличии множественной миеломы, даже при отрицательном стандартном анализе сыворотки крови;
- рентгенологическое исследование костей скелета. Рентгенография включает исследование костей скелета (черепа, длинных трубчатых костей, позвоночника, костей таза и ребер). В 80% случаев определяются литические поражения или диффузный остеопороз. Радионуклидное сканирование костей – неинформативное. Магнитно-резонансная томография позволяет получить более детальную картину (выполняют при наличии локальных болей или неврологической симптоматики). Данные позитронно-эмиссионной компьютерной томографии могут быть прогностически значимыми и помогут дифференцировать единичную плазмочитому и множественную миелому;
- исследование костного мозга. Выполняется аспирационная биопсия костного мозга, выявляются плазматические клетки, расположенные диффузно или в виде скоплений; диагноз ставится при наличии >10% клеточного типа. Также в некоторых случаях, у пациентов с миеломой, возможно определить <10% плазматических клеток.

Дифференциально-диагностический ряд включает:

- метастатический рак;
- лимфому;
- остеосаркому;
- лейкоз.

Для постановки диагноза «миелома» необходимо придерживаться следующих критериев:

- клональные плазматические клетки в костном мозге или плазмочитомы;
- М-протеин в плазме и/или моче;
- поражение внутренних органов (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия или костные поражения также возможны в редких случаях метастазирования в легкие, головной мозг или печень).

### ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 1957 г. р., прибыла в КП «ДОКОД» ДОР» г. Днепр для исследования КТ ОГП, ОБП и малого таза. Из анамнеза: на протяжении последних 20 лет травм и аварий не было, болеет с декабря 2019 года, жалобы на боли в костях таза, которые усиливаются ночью или в покое, боли со временем стали сильнее. В декабре 2019 года проходила КТ-исследование скелета, в заключении установлено: остеохондроз позвоночника и застарелые переломы костей таза, диск не предоставлен. При исследовании в апреле 2020 года определяются: симметричны патологические переломы костей таза с отеком мягких тканей, перелом в 11-м ребре слева (рис. 2) и метастаз в печени (рис. 1).



Рис. 1. Метастаз в печени

Fig. 1. Metastasis in the liver

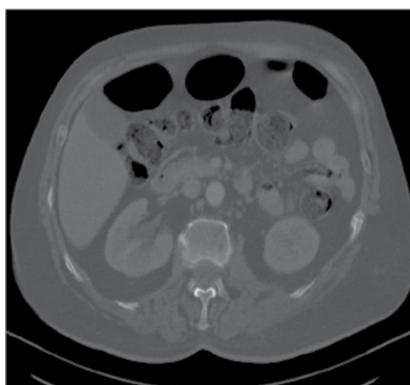


Рис. 2. Перелом 11-го ребра слева

Fig. 2. The fracture of the left 11th rib

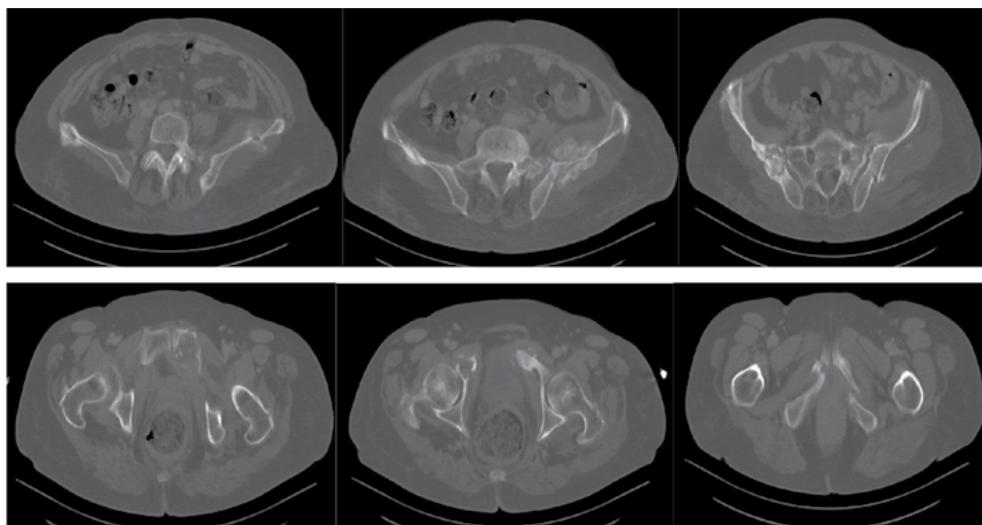


Рис. 3. Патологические симметричные переломы костей таза

Fig. 3. Pathological symmetrical fractures of the pelvic bones

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественная миелома – редко встречаемое злокачественное заболевание, в основном у пациентов пожилого возраста. Обычно проходит много времени от появления жалоб до постановки диагноза, так как множественная миелома развивается очень медленно. Поэтому для постановки диагноза и своевременного лечения необходимо внимательно собрать анамнез, жалобы и провести все необходимые анализы и исследования.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Rajkumar S.V., Kumar S. (2016) Multiple myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc.*, vol. 91(1), pp. 101–119. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
  2. Rajkumar V. (2016) Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J. Hematol.*, vol. 91(1), pp. 90–100. doi: 10.1002/ajh.24392.
  3. Attal M., Harousseau J.L., Facon T. InterGroupe Francophone du Myelome (2003) Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, vol. 349(26), pp. 2495–2502.
  4. Badros A., Barlogie B., Morris C. (2001) High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood*, vol. 97(9), pp. 2574–2579.
- 

Поступила/Received: 01.09.2020

Контакты/Contacts: iskander0069@gmail.com

Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Абдирова А.Ч., Ибрагимов А.А., Салихов Ф.С., Ярашева Н.И., Саидходжаева С.С., Рахимов О.А., Тилляшайхов М.Н.  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

Enikeeva Z., Agzamova N., Abdirova A., Ibragimov A., Salihov F., Yarasheva N., Saidkhodzhaeva S., Rakhimov O., Tilljashajhov M.  
The Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

## Эффект препаратов К-26 и К-26-в на опухоли Саркома 45 в раннем и позднем периоде в сравнении с цисплатином и циклофосфаном

Effect of Preparations K-26 and K-26-v on the Tumor Sarcoma 45 in the Early and Late Period in Comparison with Cisplatin and Cyclophosphan

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка противоопухолевой активности новых препаратов К-26-в и К-26 на животных с опухолевым штаммом Саркома 45 в раннем и позднем периодах в сравнении с цисплатином и циклофосфаном.

**Материалы и методы.** Изучение выполнено на 48 беспородных крысах с перевиваемой опухолью С-45, которым вводили препараты на 4-й или 14-й день после перевивки опухоли: К-26-в 4- и 8-кратно, К-26, цисплатин и циклофосфан вводили 8-кратно. Оценку результатов проводили по стандартным критериям: торможение роста опухоли (ТРО), масса тела и селезенки животных. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Противоопухолевая активность препаратов К-26-в и К-26 на опухолевом штамме Саркома 45 в раннем периоде была высокой – порядка 98/96% с уровнем ремиссий 80–60%. При лечении развившихся опухолей активность К-26-в была ниже, чем при раннем введении: при 4-кратном применении – 84/87%, при 8-кратном введении – 60/69%. Его эффект был выше действия К-26 и цисплатина и близок к эффекту циклофосфана, однако при снижении уровня побочных эффектов.

**Заключение.** Изучение нового препарата К-26-в на животных с опухолью Саркома 45 выявило его высокую активность при лечении опухолей в раннем периоде, практически одинаковую с К-26. В позднем периоде активность К-26-в на 15–12% ниже, чем в раннем периоде, и выше в сравнении с исходным К-26, цисплатином и циклофосфаном. Выявлено, что 4-кратное применение К-26-в оказывает более значительное действие, которое будет предлагаться для клинических испытаний.

**Ключевые слова:** дериваты колхицина К-26 и К-26-в, противоопухолевая активность, опухоль Саркома 45 в раннем и позднем периоде, цисплатин, циклофосфан.

---

**Abstract**

---

**Purpose.** Assessment of antineoplastic activity of new preparation K-26-v on animals with tumoral strain Sarcoma 45 in the late period in comparison with cisplatin and cyclophosphan.

**Materials and methods.** The study was conducted on 26 outbred rats with transplantable tumor C-45, to which the preparations were administered on the 14<sup>th</sup> day after transplantation of tumors: K-26-v – 4 and 8 times; K-26, cisplatin, and cyclophosphan – 8 times. Assessment of the results was conducted according to standard criteria: tumor growth inhibition (TGI), weight of the body and the spleen of animals. The reliable differences were considered the ones in  $p < 0.05$ .

**Results.** Antineoplastic activity of the preparation K-26-v on the tumoral strain Sarcoma 45 was high in the dose 12 mg/kg in 4-fold introduction: the level  $TGI = 84/87\%$ . Its action in 8-fold introduction was lower. Its effect was above the action of K-26 and cisplatin and close to the effect of cyclophosphan with decrease of side-effects.

**Conclusion.** Studying the new preparation K-26-v on animals with the tumor Sarcoma 45 has revealed its more evident activity in comparison with initial K-26 and in comparison with cisplatin and cyclophosphan.

**Keywords:** derivatives of colchicine K-26 and K-26-v, antineoplastic activity, Sarcoma 45 tumor in the early and late period, cisplatin, cyclophosphan.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Выраженный общетоксический эффект большого количества применяемых цитостатиков, быстро развивающаяся резистентность, отсутствие чувствительности ряда опухолей к имеющимся лекарственным препаратам диктуют необходимость создания новых противоопухолевых препаратов, которые создаются для более совершенных методов лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Так, в РСНПМЦОиР МЗ РУз разрабатываются новые перспективные вещества на основе трополоновых алкалоидов, из них у K-26-v – производного алкалоида колхицина – выявлена высокая активность при исследованиях на животных с такими опухолевыми штаммами, как Саркома S 180, Солидная и асцитная опухоли Эрлиха и Карциносаркома Уокера, при разном количестве введений в ранние и поздние сроки после инокуляции опухолей [1–4]. Изучалась также активность этого препарата в сравнении с таксолом, этопозидом [1, 2], которая была выше или на уровне препаратов сравнения, при снижении побочных эффектов. Однако для дальнейшего применения препарата необходимо расширить арсенал опухолей, на которых изучается противоопухолевая активность нового препарата.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение противоопухолевой активности препарата K-26-v на опухоли крыс Саркома 45 при разном количестве введений в сравнении с известными цитостатиками цисплатином и циклофосфаном в раннем и позднем периодах после перевивки.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был препарат К-26-в, а также препарат К-26, из которого получен К-26-в, оба препарата синтезированы из колхицина в лаборатории по разработке противоопухолевых препаратов РСНПМЦОиР МЗ РУз. Крысам вводили К-26-в в дозе 12 мг/кг 8-кратно и 4-кратно, препарат К-26 – в дозе 6 мг/кг.

Цисплатин (цисплатин напрод, Naprod Life Scitnces Pvt/Ltd, Индия). Крысам вводили цисплатин в дозе 6 мг/кг 8-кратно параллельно введению исследуемых веществ.

Циклофосфамид (циклофосфан-getwell, getwell Pharmaceuticals, Индия). Крысам вводили циклофосфамид в дозе 9 мг/кг 8-кратно.

В настоящей работе использованы 48 беспородных крыс разведения вивария СЭС МЗ РУз весом 90–140 г. Животных содержали по 4–6 особей при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. В эксперименте было по 6 особей животных в опытных группах и 6–8 крыс в контрольной (с введением физиологического раствора). Изучение противоопухолевой активности проведено на крысах со штаммом Саркомы 45. Опухолевый штамм получен из опухолевого банка РОНЦ МЗ России и пассирован на мышах-донорах соответственно протоколу штамма.

Перевивку опухолей проводили согласно общепринятым методикам: опухоль Саркома 45 прививается подкожно взвесью опухолевых клеток по 30–60 мг в 0,3–0,5 мл питательной среды на крысу [5]. Лечение животных начинали через 6 или 14 дней после имплантации опухоли (табл. 1, 2), препараты вводили во всех группах 8-кратно, кроме 2-й группы, где К-26-в вводили 4-кратно, 3-й группе вводили К-26-в 8-кратно, 4-й группе вводили цисплатин, 5-й группе – циклофосфан, всем 4 опытным группам препараты вводили в объеме 0,3 мл на 100 г массы крысы. Забой животных был осуществлен на 6-й день после последнего введения препарата, поскольку опухоли в контрольной группе начали изъязвляться, животных умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения и в конце опыта определяли массу тела животных.

В процессе проведения эксперимента с целью изучения динамики опухолевого роста измеряли объемы опухолей через кожу животных в леченой и контрольной группах крыс (в 3 проекциях) в начале опыта, через каждые 5 дней после начала лечения и перед забоем. В конце опыта у умерщвленных крыс эффективность определяли по объему (V) извлеченной опухолевой ткани, а также по массе опухоли в сравниваемых группах. Торможение роста опухоли вычисляли по формулам [5]. О переносимости лечения судили по гибели крыс, для косвенной оценки возможной гематотоксичности у павших и умерщвленных крыс определяли массу селезенки и уровень лейкоцитов.

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

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение противоопухолевой активности препаратов на штамме С-45 начали через 4 дня после перевивки опухолей.

Во 2-й группе препарат К-26-в, примененный 4-кратно, проявил высокую противоопухолевую активность в 98/96%, наблюдалось 80% регрессировавших опухолей, при этом препарат не вызывал снижения массы тела, селезенки увеличились на 80% (табл. 1).

В 3-й группе препарат К-26-в применяли 8-кратно, препарат вызвал 20% гибели животных, однако противоопухолевый эффект был также высокий – 98/96% при 60% регресса опухолей, не было снижения массы тела, и селезенки увеличились на 40% в сравнении с контролем.

В 4-й группе препарат К-26 в разовой дозе 6 мг/кг также проявил высокую противоопухолевую активность в 99/98% и 60% регресса опухолей, гибели животных не было, масса тела животных была на уровне исходной, селезенки – на уровне контрольных.

Таким образом, оба препарата проявили высокую активность, при этом изучение при разном количестве введений показало, что К-26-в был более активен при 4-кратном введении.

Необходимым параметром исследования действия новых веществ является их изучение при воздействии на развившиеся опухоли. В этой связи изучение противоопухолевой активности препаратов на штамме С-45 начали через 14 дней после перевивки опухолей (табл. 2). Действие препаратов сравнивалось с эффектом цисплатина и циклофосфана.

Во 2-й группе препарат К-26-в, примененный 4-кратно, проявил противоопухолевую активность в 83/87%, наблюдалось 17% регрессировавших опухолей, при этом препарат способствовал увеличению массы тела (на 19%) и селезенки (на 55%), лейкоциты были снижены незначительно (на 4%) (табл. 2).

В 3-й группе препарат К-26-в применяли 8-кратно, получены такие результаты: препарат способствовал 17% гибели животных, противоопухолевый эффект был 60/69% при 17% регресса опухолей, лейкоциты были снижены на 7% относительно контрольной группы.

В 4-й группе К-26 в разовой дозе 6 мг/кг, примененный через 14 дней после перевивки, проявил противоопухолевую активность в 39/65% при 17% регресса опухолей, препарат способствовал 17% гибели животных, однако масса тела животных была на 21% больше исходной, селезенки на 111% были больше контрольных, а уровень лейкоцитов был ниже контрольных на 5,4%.

В 5-й группе вводился цисплатин, получены такие результаты: противоопухолевый эффект был 59/66%, гибель животных – 20%, при этом уровень побочных эффектов был следующий: масса тела животных была на 24% меньше исходной, селезенки на 31% были меньше контрольных, уровень лейкоцитов был ниже, чем в контрольной группе, на 39%.

В 6-й группе вводился циклофосфан, получены такие результаты: противоопухолевый эффект был 84/76%, гибель животных – 50%, при следующем уровне побочных эффектов: масса тела животных была на 33% меньше исходной, селезенки на 11% были меньше контрольных, уровень лейкоцитов был ниже, чем в контрольной группе, на 22%.

Таким образом, изучение противоопухолевой активности соединений при воздействии на развившиеся опухоли С-45 (табл. 2) показало, что высокую активность в 83/87% препарат К-26-в проявляет при меньшем количестве введений, а при 8-кратном введении его активность снижается на 23–18%, фиксируется гибель животных. У препарата К-26 активность на С-45 в поздний период также небольшая, однако у этой группы животных отмечено 17% регресса опухолей.

**Таблица 1**  
**Противоопухолевая активность препарата К-26-в в сравнении с эффектом К-26 (лечение с 4-го дня после перевивки опухоли: 4 и 8 введений вещества)**

Table 1  
Antitumor activity of the preparation K-26-v in comparison with the effect of K-26 (treatment from the 4<sup>th</sup> day after transplantation of the tumor: 4 and 8 administrations of the substances)

Группы животных	% павших животных	Масса животных (г)		Объем опухоли (см <sup>3</sup> )				Масса опухоли (г)	Масса селезенки (г)	% ТРО по объему и массе	% регресса
		до опыта	после опыта	7-й день	11-й день	17-й день					
1. Контроль	40%	131±9,3	121±9	1,1±0,6	2,1±0,5	2,7±0,8	2,5±1,1	0,5±0,03			
2. К-26-в 12 мг/кг 4-кратно	0	132±17	133±11	0,1±0,02	0,2±0,1	0,008±0,001	0,02±0,002*	0,9±0,06	98/99	80	
3. К-26-в 12 мг/кг 8-кратно	20%	144±13	148±8,6	0,1±0,06	0,7±0,4	0,02±0,005*	0,1±0,02*	0,7±0,02	98/96	60	
4. К-26 6 мг/кг 4-кратно	0	109±4,4	110±7,8	0,1±0,03	0,1±0,09	0,026±0,006*	0,04±0,02	0,5±0,02	99/98	60	

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

**Таблица 2**  
**Противоопухолевая активность препарата К-26-в в сравнении с эффектом К-26, цисплатина и циклофосфана (лечение с 14-го дня после перевивки опухоли: 4 и 8 введенный веществ)**

**Table 2**  
**Antitumor activity of the preparation K-26-v in comparison with the effect of K-26, cisplatin, and cyclophosphan (treatment from the 14<sup>th</sup> day after transplantation of the tumor: 4 and 8 administrations of the substances)**

Группы животных	% павших животных	Масса животных (г)		Объем опухоли (см <sup>3</sup> )			Масса опухоли (г)	Масса селезенки (г)	% ТРО по объему и массе	% регресса	Лейкоциты 10 <sup>9</sup> /л
		до опыта	после опыта	15-й день	23-й день	29-й день					
1. Контроль	0	110±7,1	105±10	19,2±4,2	38,5±16	46,0±12,0	20,3±5,2	364±22	83/87	17	7,2±0,3
2. К-26-в 12 мг/кг 4-кратно	0	143±3,3	170±6,7	6,9±2,5	23,0±1,2	7,6±3,7	2,7±1,0*	567±49	60/69	17	6,9±0,2
3. К-26-в 12 мг/кг 8-кратно	17	137±3,3	168±12	14,4±4,2	26,0±8,4	18,3±6,2*	6,2±2,1*	605±114	39/65	17	6,7±0,
4. К-26 б мг/кг	17	135±5	166±8	13,4±4,3	21±7,9	27,9±17	7,0±3,5	770±154	59/60	17	6,8±0,3
5. Цисплатин 5 мг/кг	20	100±0	76±7	15,8±4,4	13,1±3,6	19,0±7,0*	8,0±2,8*	251,3±21,8			4,4±0,5
6. Циклофосфан 9 мг/кг	50	90±0	60,7±17	38,5±16	10,7±2,0	7,3±2,7	4,9±1,6	325±125	84/76		5,6±0,6

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

Цисплатин и циклофосфан при воздействии на развившиеся опухоли С-45 даже при высокой активности циклофосфана, сравнимой с эффектом К-26-в, проявили высокий уровень побочных эффектов: наблюдалась большая гибель животных, снижалась масса как тела животных, так селезенки, уровень лейкоцитов был ниже, чем в группах с К-26-в.

Таким образом, сравнение действия этих препаратов с применяемыми противоопухолевыми препаратами цисплатином и циклофосфаном показало, что действие новых препаратов выше или не уступает эффективности препаратов сравнения при меньшем количестве побочных эффектов.

Ограничением для цитостатиков, как правило, является их активное воздействие на процессы кроветворения, что в большой мере обуславливает уровень побочных эффектов. Ранее было показано свойство веществ К-26 и К-26-в способствовать увеличению КОЕс до 8–12 ед. [6], что выявляет их непосредственное влияние на репарационные процессы в системе гемопоэза, и индукция КОЕс новым препаратом обуславливает снижение побочных эффектов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение нового препарата К-26-в на животных с опухолью Саркома 45 выявило высокую активность в раннем периоде, равную активности исходного К-26. При воздействии на развившиеся опухоли активность К-26-в снижалась на 12–15%, однако была более высокой, чем у К-26, цисплатина и циклофосфана. Также было показано, что 4-кратное применение К-26-в оказывает более значительное действие, которое будет предлагаться для клинических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда прикладных исследований Республики Узбекистан (проект № ПЗ-201709069).

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Agzamova N., Enikeeva Z., Ibragimov A., Abdirova A., Tilljashajhov M. (2019) Studying the Activity of New Antineoplastic Preparation K-26-v on the Strains Sarcoma 180 and Walker Carcinosarcoma. *Evroaziat onk. J.*, 7, pp. 30–36.
2. Agzamova N., Enikeeva Z., Ibragimov A., Abdirova A., Amonov A., Asaidhodzhaeva S., Tillyashaykhov M. (2020) Comparison of the activity's new Colchicine derivatives K-26 and K-26b with the activity of taxol and etoposide, as well as with dekovin and K-19 preparations. *J. Science and innovative development*, 1, pp. 50–57.
3. Enikeeva Z., Ibragimov A., Agzamova N., Saidhodzhaeva S., Madiyorov B., Usmanov B., Amonov A., Polatova D., Tilljashajhov M. (2019) Studying the activity of new antineoplastic preparation K-26-v on strains the sarcoma 180 and Walker carcinosarcoma. *Abstracts of the XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16–19, Shanghai*, p. 88.
4. Ibragimov A., Enikeeva Z., Agzamova N., Abdirova A., Bolyko E., Tilljashajhov M. (2019) Influence of new preparations K-26 and K-26w on the synthesis of DNA and RNA of tumor cells of sarcoma 180 and kidney tumors of the human *Abstracts of the XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16–19, Shanghai*, p. 101.
5. Habriev R. (2005) *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivopuholovoi aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv* [Guidelines on the study of antitumor activity of pharmacological substances]. Moscow, pp. 637–682.
6. Enikeeva Z., Ibragimov A. (2016) *The new class of cytostatics with stimulation of colony forming units on the spleen (CFU)*. Tashkent, from "Fan" va texnologiya, 173 p.

---

Поступила/Received: 17.08.2020  
Контакты/Contacts: zmjenikeeva@gmail.com

DOI: 10.34883/PI.2020.8.3.018  
УДК 616.345-006:611.8-001.28

Еникеева З.М.<sup>1</sup>, Салихов Ф.С.<sup>1</sup>, Ибрагимов А.А.<sup>1</sup>, Мирахмедова Н.Н.<sup>2</sup>, Залялиева М.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Институт иммунологии АН РУз, Ташкент, Узбекистан

Enikeeva Z.<sup>1</sup>, Salihov F.<sup>1</sup>, Ibragimov A.<sup>1</sup>, Mirahmedova N.<sup>2</sup>, Zalyalieva M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Institute of Immunology of the Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan

## Влияние на иммунитет нового противоопухолевого препарата колхицинол-2 (К-26-в)

Effect of the New Antitumor Drug Colchicinol-2  
(K-26-v) on the Immunity

### Резюме

Исследования воздействия на уровень и соотношение параметров иммунного статуса противоопухолевого препарата К-26-в были проведены в продуктивную фазу иммунного ответа после 8-кратного введения К-26-в животным с опухолью. Показано, что К-26-в вызывает стимуляцию рецепторов CD16 (естественные киллерные клетки) и CD3-лимфоцитов, которые были несколько повышены относительно контроля, незначительную стимуляцию CD95 (рецепторы апоптоза). Не отмечено достоверных различий в экспрессии рецепторов CD19 (В-лимфоциты). Однако препарат К-26-в вызывает ингибицию рецепторов CD4 (хелперы) ( $p < 0,05$ ). В целом влияние на иммунитет, проявляющееся в некотором снижении рецепторов CD4, CD8 и CD19 препаратом К-26-в, не предполагает выраженного сбоя иммунитета при его применении в клинике.

**Ключевые слова:** новый препарат колхицинол-2, иммуномодулирующее действие, опухоль Саркома 180.

### Abstract

Researches of the influence of antineoplastic preparation K-26-v on the level and ratio of the parameters of the immune status were conducted in the productive phase of the immune response after 8-fold introduction of K-26-v to animals with tumor. It was showed that K-26-v causes stimulation of the receptors CD16 (natural killer cells) and CD3-lymphocytes that were a little raised in relation to the control, insignificant stimulation of CD95 (apoptosis receptors). There were no significant differences in the expression of the receptors CD19 (B-lymphocytes). However, the preparation K-26-v causes inhibition of the receptors CD4 (helpers) ( $p < 0.05$ ). Generally, the influence on the immunity, manifested in some decrease of the receptors CD4, CD8, and CD19 with the preparation K-26-v, does not imply the expressed failure of the immunity in its use in the clinic.

**Keywords:** a new preparation colchicinol-2, immunomodulatory action, tumor Sarcoma 180.

В РСНПМЦОиР МЗ РУз ведутся разработки новых противоопухолевых препаратов, полученных модификацией трополоновых алкалоидов. Получены оригинальные вещества, обладающие как более высокой активностью, так и в сотни раз меньшей токсичностью в сравнении с исходным алкалоидом колхицином и в 6–30 раз в сравнении с колхаминном [1].

Вещество К-26-в, названное колхицинолом-2, обладает высокой активностью *in vitro* на панели опухолей человека в Национальном институте рака США (NCI) и *in vivo* на 2 опухолях крыс и 3 перевивных опухолевых штаммах мышей [2–5], что позволяет предложить новый препарат для клинических испытаний. Также это вещество менее токсично в сравнении с другими широко применяемыми в онкологии препаратами (таксолом, этопозидом, винкристином, циклофосфаном, доксирубицином, 5-фторурацилом), при этом его активность на ряде опухолей выше, а уровень побочных эффектов ниже [2, 3].

Характеристика каждого нового противоопухолевого препарата обязательно включает изучение его влияния на иммунологические реакции организма, так как практически все противоопухолевые препараты оказывают заметное иммуносупрессивное действие.

При изучении иммуномодулирующих свойств новых производных колхицина оказалось, что после проведенной терапии некоторые, такие как К-20 и К-48 при внутрибрюшинном, а К-42-после перорального введения, обладали способностью к стимуляции иммунитета [6].

В настоящей работе проведено исследование иммуномодулирующей активности после 8-кратного внутрибрюшинного введения вещества К-26-в в терапевтической дозе животным с перевивным штаммом Саркома 180.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния на иммунитет нового противоопухолевого препарата колхицинол-2 (К-26-в) после лечения им мышей с Саркомой 180.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был препарат К-26-в, синтезированный из колхицина в РСНПМЦОиР МЗ РУз и изученный при внутрибрюшинном введении мышам ежедневно в течение 8 дней в разовой дозе 32 мг/кг (суммарная доза соответственно 256 мг/кг), показавший лучшие результаты по эффективности и переносимости в исследованиях.

В настоящей работе использованы 14 беспородных мышей разводки вивария СЭС МЗ РУз весом 18–23 г. Животных содержали по 4–6 особей при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. В эксперименте было по 6 особей животных в опытной группе и по 8 мышей в контрольной (с введением физиологического раствора). Изучение противоопухолевой активности проведено на Саркоме 180. Опухолевый штамм получен из Банка РОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина и пассирован на мышах-донорах соответственно протоколу каждого штамма. Перевивку опухолей проводили согласно общепринятым методикам: опухоли прививали подкожно взвесью опухолевых клеток по 30–60 мг в 0,3–0,5 мл питательной среды на мышь [7]. Лечение животных начинали через 10 дней после имплантации опухоли. Новый препарат вводили

внутрибрюшинно ежедневно в течение 8 суток в дозе 32 мг/кг. Животные контрольных групп получали растворитель в дни введения препаратов в адекватном объеме. Через 7 дней после последнего введения препарата мышей умерщвляли, используя гуманные методы работы с лабораторными животными. До введения и в конце опыта определяли массу тела животных. Для изучения динамики опухолевого роста у мышей леченых и контрольной групп измеряли объем опухолей в 3 проекциях в начале опыта и затем каждые 5 дней вплоть до умерщвления. Торможение роста опухоли вычисляли по формулам [7] по объему (V) и массе (M) извлеченной опухоли. О переносимости лечения судили по гибели мышей, для косвенной оценки возможной гематотоксичности у павших и умерщвленных мышей определяли массу селезенки.

Для изучения показателей иммунного статуса в системе *in vivo* проводили изучение показателей иммунного статуса в циркулирующей крови и селезенке в день забоя согласно методическим рекомендациям Института иммунологии РФ и Института иммунологии АН РУз (Заляялиева М.В., Прохорова Р.С., 1999).

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

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение препарата К-26-в начали через 10 дней после перевивки, забой животных был осуществлен на 7-й день после последнего введения препаратов.

Контрольной группе вводили физраствор, 2-й группе вводили 8-кратно К-26-в в дозе 32 мг/кг, он вызвал значительное торможение роста опухоли – 97/95%, наблюдалось 75% ремиссий. Масса тела в этой группе была выше исходной на 18%, масса селезенки на 40% превышала массу селезенки в контроле.

Исследования поверхностных рецепторов лимфоцитов были проведены в продуктивную фазу иммунного ответа после введения К-26-в.

Для препарата К-26-в было установлено, что он вызывает стимуляцию рецепторов CD16 (естественные киллерные клетки) в 1,3 раза больше,

**Таблица 1**  
**Противоопухолевая активность К-26-в на мышах с Саркомой 180**

Table 1  
Antitumor activity of K-26-v on mice with Sarcoma 180

Группы животных и дозы (мг/кг)	Масса животных до опыта, г	Масса животных после опыта, г	Размер опухоли (a × b × c), см		Масса опухоли, г	Масса селезенки, г	% ТРО v/m	% ремиссий
			10-й день	25-й день				
1. Контроль	27,0±2,04	24,8±6,5	1,1±0,10	2,4±1,2	2,0±0,48	0,3±0,05		
2. К-26-в 32 мг/кг	22,0±0,37	26,0±0,49	0,7±0,4	0,08±0,007	0,53±0,064	0,42±0,13	97/95	75

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

**Таблица 2****Средние показатели некоторых параметров иммунитета у мышей в контроле и в эксперименте****Table 2**  
Average indicators of some parameters of the immunity in mice in the control group and in the experimental group

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19	CD95
Контроль	16±2,6	38±3,9	43±3,1	30±3,3	8±2,8	28±2,3
К-26-в	33±5,5*	28±6,2	30±5,5*	40±0,5*	6±5,7	30±6,7

Примечания: \*  $p < 0,05$ ; достоверное отличие относительно контроля.

CD95 (рецепторы апоптоза) в 1,07 раза ( $p < 0,05$ ) и CD3-лимфоцитов в 2,06 раза относительно контроля. Отмечены достоверные различия в экспрессии рецепторов CD4 (хелперы), которые были снижены в 1,35 раза. В 1,43 раза у препарата были снижены CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты, и в 1,33 раза были снижены показатели CD19 (В-лимфоциты) относительно контроля.

Ранняя ингибция естественных клеток-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов может свидетельствовать об угнетении показателей иммунитета. Однако в целом влияние на иммунитет, проявляющееся в некотором снижении рецепторов CD4, CD8 и CD19 препаратом К-26-в, не предполагает выраженного сбоя иммунитета при их применении в клинике.

Известно, что противоопухолевые препараты в зависимости от дозы и времени введения могут и подавлять, и стимулировать иммунный ответ. Однако, как правило, многократное введение противоопухолевого препарата вызывает значительную или полную иммунодепрессию, а также подавляет гемопоэз. Проведенные же нами исследования противоопухолевого препарата К-26-в показали его положительное воздействие на стимуляцию CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, его применение вызывает подавление Т-клеточного звена иммунитета, однако поскольку не происходит стимуляции рецепторов CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и, следовательно, не стимулируется синтез цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ), которые стимулируют естественные киллерные клетки (ЕКК) – (CD16), происходит подавление рецепторов CD16, а также CD95. Кроме того, не наблюдалось снижения роста В-клеток (CD19), ответственных за гуморальный иммунитет, выработку антител, направленных против опухоли.

Это можно объяснить стимуляцией КОЕс – пула стволовых кроветворных клеток, которая наблюдается после лучевого воздействия при применении трополоновых алкалоидов и их производных, что было показано для большого ряда полученных нами соединений на основе колхицина [1, 8]. Если количество колоний при облучении (4,0±0,6) отличалось от интактной группы (2,0±0,4) мышей, то под действием К-26-в число колоний было равно 14,0±0,8 ед. Следует отметить, что К-48 – препарат, стимулирующий иммунную систему после проведенного им лечения животных, вызывает до 40 ед. КОЕс [1].

На наш взгляд, если исходные алкалоиды, являясь радиомиметиками, способны увеличить численность КОЕс больше, чем облучение, то значительная способность нового препарата к индукции КОЕс объясняется его структурными особенностями, вызывающими значительную

защитную реакцию с изменением интенсивности процессов пострадиационного восстановления, что на уровне организма при применении таковых веществ приводит к снижению побочного действия препаратов, положительному влиянию на гемопоэз и в случае высокого уровня КОЕс – на иммунитет.

Возможно, способность новых препаратов как представителей ряда производных трополоновых алкалоидов вызывать стимуляцию КОЕс оказывает защитное влияние на показатели Т-клеточного иммунитета и В-клеток (CD19), ответственных за гуморальный иммунитет, выработку антител, направленных против опухолей.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Исследования воздействия на уровень и соотношение параметров иммунного статуса противоопухолевого препарата К-26-в показали, что К-26-в вызывает стимуляцию рецепторов CD16 (естественные киллерные клетки) в 1,3 раза и CD3-лимфоцитов в 2,06 раза относительно контроля, незначительную стимуляцию CD95 – 1,07 раза (рецепторы апоптоза).
2. Отмечены достоверные различия в экспрессии рецепторов CD19 (В-лимфоциты), CD4 (хелперы) и CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты), которые снижены соответственно в 1,33, 1,35 и 1,43 раза ( $p < 0,05$ ).
3. В целом влияние на иммунитет, проявляющееся в некотором снижении рецепторов CD4, CD8 и CD19 препаратом К-26-в, не предполагает выраженного сбоя иммунитета при его применении в клинике и не сравнимо с подавлением иммунной системы коммерческими противоопухолевыми препаратами.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Enikeeva Z., Ibragimov A. (2016) *The new class of cytostatics with stimulation of colony forming units on the spleen (CFU)*. Tashkent, from "Fan" va texnologiya, 173 p.
2. Agzamova N., Enikeeva Z., Ibragimov A., Abdirova A., Tilljashajhov M. (2019) Studying the Activity of New Antineoplastic Preparation K-26-v on the Strains of Sarcoma 180 and Walker Carcinosarcoma. *Evroaziat onk. J.*, 7, pp. 30–36.
3. Agzamova N., Enikeeva Z., Ibragimov A., Abdirova A., Amonov A., Asaidhodzhaeva S., Tillyashaykhov M. (2020) Comparison of the activity's new Colchicine derivatives K-26 and K-26b with the activity of taxol and etoposide, as well as with dekovin and K-19 preparations. *J. Science and innovative development*, 1, pp. 50–57.
4. Abdirova A., Enikeeva Z., Ibragimov A., Agzamova N., Tillyashaykhov M. (2020) Study of antitumor activity of a new colchaminol (K-19) preparation on transitory rat tumors. *Bulletin of the Medical Academy*, 1, pp. 66–69.
5. Enikeeva Z., Ibragimov A., Agzamova N., Saidhodzhaeva S., Madiyrov B., Usmanov B., Amonov A., Polatova D., Tilljashajhov M. (2019) Studying the activity of new antineoplastic preparation K-26-v on the strains of the sarcoma 180 and Walker carcinosarcoma. *Abstracts of the XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. October 16–19, Shanghai*, p. 88.
6. Enikeeva Z., Alieva D., Mirkamalova L. (2004) Study of the immunomodulatory effect of new derivatives of tropolone alkaloids on animal tumor carriers. *Zentralno-Aziatski medicinski j.*, 3, pp. 12–14.
7. Habriev R. (2005) *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivopuholevoy aktivnosti farmakologicheskikh veschestv* [Guidelines on the study of antitumor activity of pharmacological substances]. Moscow, pp. 637–682.
8. Enikeeva Z., Balenkov O., Alieva D., Agzamova N. (2013) Studying the influence of medicines K-48, K-42, and Dekotsin on the KOEs level. *Materials of the VIII All-Russian congress of oncologists, 11–13 St.*, vol. 1, annex to no 3, vol. 59, St. Petersburg, 351 p.

Поступила/Received: 17.08.2020

Контакты/Contacts: zmjenikeeva@gmail.com

## Изменены правила оформления научных статей, предоставляемых авторами для публикации

Редакция рассматривает статьи, нигде ранее не опубликованные и не предоставленные для публикации в другие редакции.

Авторские материалы принимаются редакцией на условиях: однократной публикации в одном журнале; переработки или иной переработки, а также подбора и расположения авторских материалов в журнале; безвозмездной уступки авторских прав на данный материал в порядке неисключительной лицензии, размещаемый по усмотрению редакции в электронных библиотеках.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование. Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикации устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного и формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Статья должна быть предоставлена в редакцию в электронной версии с подписями авторов. Статья должна сопровождаться письмом-заявлением в произвольной форме.

Авторы должны представить в редакцию информацию о конфликте интересов.

Авторы должны представить в редакцию информацию об участии в работе над статьей.

Упомянутые в статье лекарственные средства или изделия медицинского назначения должны иметь действующую регистрацию в стране проведения исследования, а способы их применения – соответствовать утвержденной инструкции либо иметь разрешение на проведение клинического исследования. В статье должны использоваться только международные наименования лекарственных средств (за исключением статей, публикующихся с пометкой «На правах рекламы»).

Статья должна содержать: код УДК; название; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием места работы; контактную информацию для публикации в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); структурированное резюме (аннотацию) объемом от 1800 до 2500 знаков для оригинальных исследований), включая ключевые слова, на русском языке. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, объем его должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

Название статьи, резюме, ключевые слова, фамилию, полное имя, отчество автора и место работы необходимо перевести на английский язык.

Таблицы, рисунки и диаграммы, их названия также должны быть переведены на английский язык.

Объем оригинального исследования, включая таблицы, список литературы и резюме, не должен превышать 30 тыс. знаков с пробелами, обзор – 45 тыс. знаков с пробелами.

Электронная версия статьи должна быть создана с помощью текстового редактора Microsoft Word любой версии.

Ориентация – книжная.

Шрифт – Times New Roman.

Кегель – 12 пунктов.

Междустрочный интервал – полуторный.

Расстановка переносов – переносов нет.

Форматирование – в параметре «по ширине».

Цвет шрифта – черный.

Отступ (красная строка) – 1,5 см.

При наборе основного текста не допускается установление двух и более символов «пробел» подряд, абзацных и других отступов с помощью клавиши «Табуляция», отступа (пробела) между словом и символами «точка», «запятая», «кавычка», «скобка».

Заголовки и подзаголовки набираются полужирным шрифтом с выравниванием слева, точка в конце заголовка не ставится. Иного форматирования (выделения курсивом, подчеркиванием) в тексте статьи не допускается. Перед заголовками оставляется один абзацный отступ.

Нумерованный и маркированный списки формируются только автоматически.

Названия схем и рисунков помещают под ними, выравнивают слева, в две строки номер и собственно название рисунка или схемы.

Таблицы должны иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию, иметь ссылки в тексте. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Таблица должна быть создана в текстовом редакторе Microsoft Word любой версии. Название таблицы помещают над таблицей слева, без абзацных отступов: ее номер и собственно название. В конце заголовков и подзаголовков таблиц точки не ставятся. После таблицы текст размещается с одним абзацным отступом.

Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

Аббревиатуры, приводимые в статье, должны быть расшифрованы при первом упоминании.

Библиография должна быть приведена в конце статьи. В самом тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Список литературы ограничен 30 источниками для оригинального исследования и 50 – для обзора.

В связи с вхождением в международные наукометрические базы данных библиографические списки предоставляемых статей должны быть приведены в переводе названий источников на английский язык.

При условии соблюдения всех указанных выше требований статья должна быть отправлена на электронный адрес редакции интересующего вас журнала, который указан на странице каждого из изданий.

# ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ. УКРАИНА

---

«Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», «Психиатрия, психотерапия и клиническая психология», «Евразийский онкологический журнал», «Педиатрия. Восточная Европа», «Офтальмология. Восточная Европа», «Дерматовенерология. Косметология», «Клиническая инфектология и паразитология», «Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа», «Оториноларингология. Восточная Европа», «Рецепт», «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», «Кардиология в Беларуси», «Лабораторная диагностика. Восточная Европа», «Хирургия. Восточная Европа», «Стоматология. Эстетика. Инновации»



## ЧИТАЕМ С УДОВОЛЬСТВИЕМ – БЕЗ WI-FI, БЕЗ ТРАФИКА, БЕЗ ПОДЗАРЯДКИ

**ПОКУПКА ЧЕРЕЗ ОФИС ИЗДАТЕЛЬСТВА**

**Мы работаем:** пн-чт с 9:00 до 17:00, пт с 9:00 до 16:00

г. Киев, ул. Старокиевская 10Г, (ст. м. Политехническая), БЦ «Вектор», корпус В, офис 201.

Более подробную информацию можно получить на сайте:

[www.recipe.by](http://www.recipe.by)

либо по телефону:

+38 096 851 40 34  
admindom@ukr.net

