

В 12 случаях патогистологический диагноз – гигантоклеточная опухоль, в 7 – фиброзная дисплазия, в 2 – аневризматическая костная киста.

У 20 пациентов полученные результаты были оценены как хорошие и удовлетворительные (94,7%). В одном случае в послеоперационном периоде произошел перелом наружного мыщелка бедренной кости, за счет наложения гипсовой иммобилизации на 3 месяца удалось достигнуть консолидации. Этот исход был оценен нами как неудовлетворительный.

#### **Выводы**

1. Замещение дефекта костной ткани с применением нового метода укладки аллотрансплантатов обеспечивает высокую механическую надежность, что позволяет сохранить конгруэнтность суставных поверхностей.

2. Предложенный способ пластики может быть рекомендован для применения в клинической практике при лечении больных с доброкачественными опухолями метаэпифизарной зоны длинных трубчатых костей.

#### **Список литературы**

1. Демичев Н.П. Диагностика и криохирургия костных кист. - М.: МЕДпресс, 2005. - 144 с.
2. Махсон А.Н. Реконструктивная и пластическая хирургия в ортопедической онкологии // А.Н. Махсон // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова - 1998. - № 1. - С. 17-20.
3. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. – СПб.: Фолиант, 2007. – 344 с.

## **ЛОГИСТИКА ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Ш.Х. Ганцев, К. Умезава, А.В. Султанбаев, Р.Ш. Ишмуратова, В.Ю. Фролова, А.Т. Ахметов, Э.А. Фазлыева, Ш.Р. Кзыргалин**

**Научно-исследовательский институт онкологии БГМУ  
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО  
ГУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа**

**Ганцев Шамиль Ханафиевич,**

директор института, заведующий кафедрой хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ, д-р мед. наук, профессор,

**Казуо Умезава,** профессор, университет Aichi, Токио, Япония,  
**Султанбаев Александр Валерьевич,** аспирант кафедры хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИПО БГМУ,  
**Ишмуратова Рената Шамилевна,** канд. мед. наук,

ст. науч. сотрудник ЦНИЛ БГМУ,  
**Фролова Вероника Юрьевна,** гинеколог-онколог РКОД, канд. мед. наук,

**Ахметов Альфир Тимирзянович,** ст. науч. сотрудник Института механики УНЦ РАН,

**Фазлыева Эльза Ахметовна,** врач-гинеколог, директор клиники «Здоровье женщины», канд. мед. наук,

**Кзыргалин Шамиль Римович,** научный сотрудник НИИО БГМУ, 450000, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, Пр. Октября, д.73/1, тел. 8 (347) 248-40-58, e-mail: prfg@mail.ru

Исследовано лимфоциркуляторное русло аксиллярной области, состав и реологические свойства периферической лимфы 78 больных раком молочной железы. Для оценки влияния состава лимфы на её вязкость определены следующие показатели: общий белок, альбумин, глобулин, фибриноген, билирубин, холестерин, мочевины, креатинин, глюкоза, натрий и калий. Установлено, что при развитии рака молочной железы наблюдается увеличение количества и диаметра афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла. Отмечено, что при IIIб стадии рака молочной железы степень нелимфоангиогенеза является фактором прогноза.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, морфометрия лимфатических сосудов, состав лимфы, вязкость лимфы, логистика, метастазирование.

## LOGISTICS OF LYMPHOGENIC BREAST CANCER METASTASIS

**Sh.Kh. Gantsev, K. Umezawa, A.V. Sultanbaev, R.Sh. Ishmuratova,  
V.Yu. Frolova, A.T. Akhmetov, E.A. Fazlyeva, Sh.R. Kzyrgalin**

Oncology Scientific Research Institute  
Bashkir State University of Medicine, Surgery and Oncology Chair  
with courses of Oncology and Pathoanatomy  
Clinical Oncology Dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

*The lymph circulatory bed of the axillary area, peripheral lymph structure and its flow properties of 78 breast cancer patients were studied. Such factors as total protein, albumin, globulin, fibrinogen, bilirubin, cholesterol, urea, creatinine, glucose, sodium and potassium were defined to estimate the lymph structure influence on its viscosity. The research proved that during breast cancer both the quantity of sentinel afferent lymph nodes and their diameter increases. Neo-lymphatic angiogenesis is a prognosis factor for IIIB breast cancer stage.*

**The key words:** breast cancer, lymph node morphometry, lymph structure, lymph viscosity, logistics, metastasing.

Лимфатическая система имеет ключевое значение как в изоляции, так и в метастазировании злокачественных новообразований [10]. По составу лимфы можно судить о состоянии гомеостаза, прогнозировать течение патологических процессов [4].

Установлено, что при различных заболеваниях человека изменяется состав лимфы, который, по данным литературы [6], влияет на её вязкость и реологию. Изменение лимфоциркуляторного русла и реологических свойств лимфы определяют скорость лимфатического тока (ЛТ), что в значительной степени влияет на логику метастатического процесса [2,6].

Ранее выполненными исследованиями установлено, что при злокачественных новообразованиях развиваются существенные изменения в составе крови и лимфы [4,5]. При этом на состав лимфы влияет размер первичной опухоли [4] и состояние лимфоциркуляторного русла [1]. Отмечено, что при злокачественных новообразованиях в результате неоангиогенеза образуются новые лимфатические [1] и кровеносные сосуды [7-9], которые также влияют на состав лимфы и скорость ЛТ.

Изучение процессов, происходящих в лимфоциркуляторной системе при развитии злокачественных новообразований, позволит оценить скорость и особенность метастазирования раковых клеток, т.е. логику метастатического процесса.

### **Цель исследования**

Определение морфометрических параметров афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла, состава и вязкости лимфы для оценки их влияния на метастазирование рака молочной железы.

### **Материалы и методы**

В группу исследования были отобраны 78 пациенток с различными стадиями рака молочной желе-

зы. Стадия рака молочной железы определялась по критерию TNM [3]. Диагноз у всех пациенток верифицирован гистологически с определением степени дифференцировки опухоли.

При исследовании пациенток оценивались следующие показатели: биохимический и клеточный состав периферической лимфы; вязкость и плотность периферической лимфы; диаметр и количество лимфатических сосудов «сторожевых» лимфатических узлов.

Забор периферической лимфы производили у больных, оперированных по поводу рака молочной железы. Эта группа была основной. Контрольную группу составили 5 пациенток, оперированных по поводу доброкачественных новообразований молочной железы, у которых в послеоперационном периоде наблюдалась лимфорея.

Из послеоперационной раны лимфа по дренажу в интервале 3-5 суток поступала в специальную посуду, и далее её исследовали на состав и реологические свойства.

Исследование биохимического состава лимфы проводилось на полуавтоматическом фотометре CORMAY MULTI. Клеточный состав лимфы определялся на гематологическом анализаторе МЭК-6400.

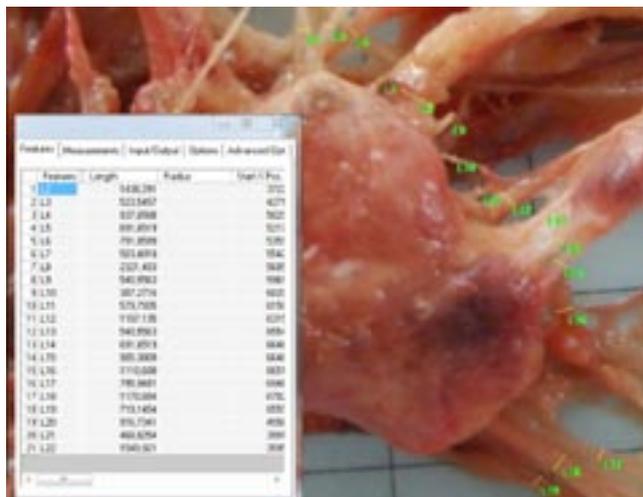
При исследовании состава лимфы оценивались следующие показатели: общий белок, альбумин, глобулин, фибриноген, общий билирубин, холестерин, креатинин, мочевины, глюкоза, натрий (Na), калий (K), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза и лейкоциты.

Определение вязкости лимфы выполнялось на ротационном вискозиметре Вискотестер Хааке VT550 при температуре 36,6°C.

Масса лимфы определялась на весах ВЛР-200. Объём лимфы измерялся в пикнометре объёмом 5 мл (ГОСТ 7465-67). Определение плотности и вяз-

кости лимфы выполнялось при комнатной температуре ( $t=20^{\circ}\text{C}$ ).

Выделение лимфоциркуляторного русла аксиллярной области выполнялось с использованием ультразвукового аппарата LySonix 3000® с PulseSelect™ (США). Диаметр и количество афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла определены с помощью программы Image-Pro Plus 6.0 (рис. 1).



**Рис. 1.** «Сторожевой» лимфатический узел, выделенный для стадирования рака и детального морфометрического исследования (патент на изобретение «Способ стадирования рака *in vitro*» №2333776)

Полученный материал обработан статистически с определением показателей, характеризующих связь между изучавшимися явлениями в их цифровом выражении. На основании полученных данных вычислены средние величины ( $M$ ), средние квадратические отклонения ( $\pm\sigma$ ), связь между исследуемыми показателями определялась методом корреляционного анализа Спирмена ( $\pm r$ ) и Пирсона ( $\pm r$ ), достоверность коэффициента корреляции оценивалась по критерию Стьюдента ( $t$ ) и средней квадратичной ошибки ( $\pm m$ ). Полученные различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Для обозначения показателей лабораторных исследований в работе использована Международная система измерений (СИ).

### Результаты и обсуждение

Возрастной интервал пациенток колебался от 48 до 68 лет. Среднеарифметические показатели состава лимфы в контрольной группе (норма) и при разных стадиях рака молочной железы представлены в таблице 1.

Из данных, отраженных в таблице 1, отмечается, что при всех стадиях рака молочной железы уровень альбумина статистически ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При всех стадиях рака молочной железы уровень глобулина, фибриногена, АЛТ и АСТ статистически выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также отмечается,

**Таблица 1**  
**Состав лимфы в норме и при I, II, III-IV стадиях рака молочной железы (РМЖ),  $M \pm m$**

Показатели	Контрольная группа (n=5)	РМЖ I ст. (n=14)	РМЖ II ст. (n=36)	РМЖ III-IV ст. (n=28)
Общий белок, г/л	35±1,7	32,84±1,9	32,29±1,18	32,25±1,46
Альбумин, г/л	20,3±0,7	15,51±1,6*	14,52±1,05*	12,12±1,24*
Глобулин, г/л	14,7±0,4	17,33±1,62*	17,77±1,11*	20,16±1,40*
Фибриноген, г/л	0,7±0,05	0,87±0,08*	0,98±0,05*	1,18±0,06*
Билирубин общий, ммоль/л	9,02±0,2	9,19±0,18	9,28±0,15	9,27±0,22
Холестерин, ммоль/л	1,9±0,03	1,83±0,07	1,53±0,13	1,88±0,21
Мочевина, ммоль/л	5,98±0,26	5,34±0,13	6,04±0,24	6,67±0,39
Креатинин, ммоль/л	90,2±3,4	91,71±1,36	99,1±3,54*	102,21±3,6*
Глюкоза, ммоль/л	2,6±0,27	2,0±0,25*	2,1±0,2*	1,19±0,07*
Na, ммоль/л	140±3,2	141±5,5	138,3±1,53	139,4±2,5
K, ммоль/л	4,3±0,1	4,1±0,11	4,47±0,52	4,26±0,17
АЛТ, Ед/л	20±2,5	24,57±3,48*	39,79±9,57*	78,16±10,9*
АСТ, Ед/л	22±3,2	26,14±2,88*	40,04±8,86*	73,16±8,2*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	75±5,0	75,60±3,40	84,81±5,89	88,88±7,5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,1±0,10	2,42±0,20	2,46±0,20	2,53±0,36

\*-  $p < 0,05$  (в сравнении с контрольной группой)

что при II и III-IV стадиях рака уровень креатинина увеличивается и имеет статистически значимое различие с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При всех стадиях рака уровень глюкозы в лимфе меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Уровень белковых фракций в лимфе в норме и при раке молочной железы представлены на рис. 2.

Связь между стадией рака и составом лимфы определялась методом корреляционного анализа.

Проведенный корреляционный анализ показал, что между стадией рака молочной железы и содержанием альбуминов лимфы имеется умеренная отрицательная корреляционная зависимость  $r = -0,504$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p < 0,01$  ( $t = 5,09$ ;  $m = 0,099$ ). Между стадией заболевания и содержанием глобулинов лимфы опре-

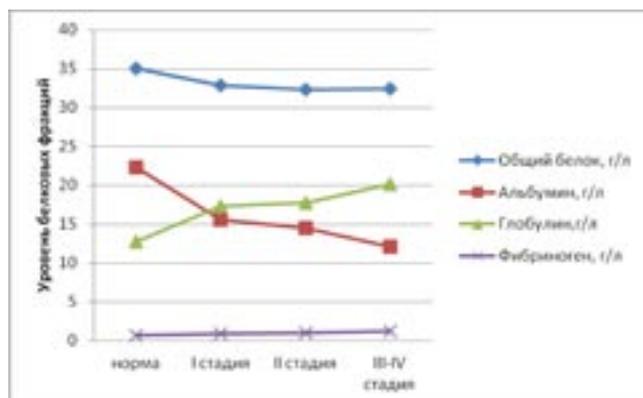


Рис. 2. Уровень содержания белковых фракций лимфы в норме и при раке молочной железы

деляется умеренная положительная связь  $r=0,449$  с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,01$  ( $t=4,401$ ;  $mr=0,102$ ). Проведенный корреляционный анализ между стадией рака молочной железы и составом фибриногенов лимфы показал, что имеет умеренная положительная связь  $r=0,676$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,01$  ( $t=7,997$ ;  $mr=0,0845$ ).

Следовательно, материалы проведенного исследования позволяют утверждать, что в генеральной совокупности существует корреляционная связь между стадией рака молочной железы и содержанием белковых фракций лимфы.

Корреляционный анализ показывает, что между стадией заболевания и содержанием мочевины выявляется умеренная положительная корреляционная зависимость  $r=0,483$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,01$  ( $t=4,83$ ;  $mr=0,1$ ). Между стадией заболевания и уровнем креатинина определяется слабая положительная связь  $r=0,281$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,05$  ( $t=2,55$ ;  $mr=0,11$ ). Коэффициент корреляции между глюкозой и стадией заболевания определяется, как умеренная отрицательная  $r=-0,309$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,05$  ( $t=2,83$ ;  $mr=0,109$ ). Коэффициент корреляции между количественным содержанием натрия и стадией рака определяется, как слабая отрицательная  $r=-0,2$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p>0,05$  ( $t=1,77$ ;  $mr=0,112$ ). Между стадией рака и уровнем содержания аланинаминотрансферазой определяется умеренная положительная связь  $r=0,554$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,01$  ( $t=5,8$ ;  $mr=0,095$ ). Коэффициент корреляции между аспартатаминотрансферазой и стадией заболевания равен  $r=0,613$ , с вероятностью безошибочного прогноза  $p<0,01$  ( $t=6,76$ ;  $mr=0,09$ ).

Связь между уровнем щелочной фосфатазы и стадией рака молочной железы не прослеживается.

Коэффициент корреляции между количественным содержанием лейкоцитов и стадией рака определяется, как слабая положительная  $r=0,23$ ,  $p<0,05$  ( $t=1,8$ ;  $mr=0,12$ ). Между другими компонентами лимфы и стадией рака молочной железы связь не выявлена.

Результаты исследования реологических свойств периферической лимфы при разных стадиях рака молочной железы представлены в таблице 2.

Таблица 2  
Вязкость и плотность лимфы в норме и при I, II, III-IV стадиях рака молочной железы,  $M \pm t$

Показатели	Контрольная группа (n=5)	РМЖ I ст. (n=14)	РМЖ II ст. (n=36)	РМЖ III – IV ст. (n=28)
Вязкость лимфы, mPas	$1,68 \pm 0,04$	$1,77 \pm 0,03^*$	$1,84 \pm 0,09^*$	$2,18 \pm 0,19^*$
Плотность лимфы, гр/мл	$1,024 \pm 0,02$	$1,023 \pm 0,021$	$1,024 \pm 0,03$	$1,025 \pm 0,027$

\*-  $p<0,05$  (в сравнении с контрольной группой)

Как свидетельствуют данные, отраженные в таблице 2, у пациенток с увеличением стадии рака молочной железы повышается вязкость лимфы. При всех стадиях рака вязкость лимфы выше по сравнению с контрольной группой, с вероятностью статистически значимого прогнозирования ( $p<0,05$ ). На рис. 3 представлена зависимость вязкости лимфы от стадии рака молочной железы.

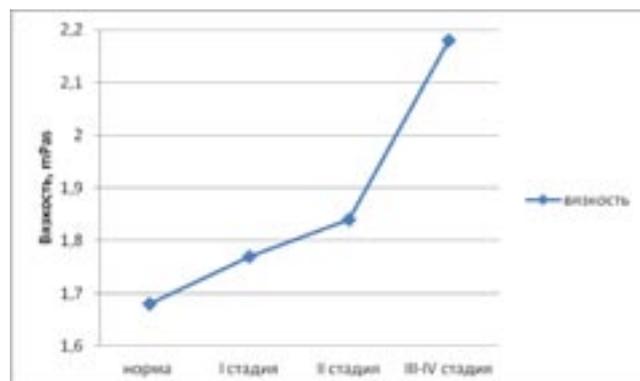


Рис. 3. Зависимость вязкости лимфы от стадии рака молочной железы

Корреляционный анализ показывает, что между стадией заболевания и вязкостью лимфы определяется умеренная положительная корреляционная связь ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ). Плотность изученной лимфы составила  $1,02 \pm 0,02$  гр/см<sup>3</sup>. Корреляционная зависимость плотности лимфы от стадии рака и от вязкости лимфы нами не установлена ( $p>0,05$ ).

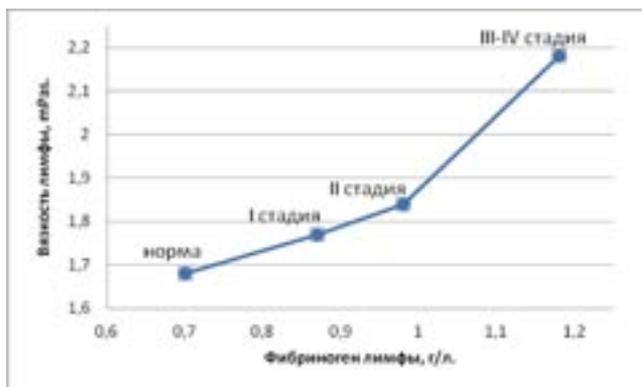
Методом корреляционного анализа определялась связь между реологическими свойствами и составом исследуемой лимфы, что позволило выявить факторы, влияющие на увеличение вязкости лимфы.

Из результатов исследования отмечено, что повышение вязкости лимфы связано с тремя наиболее информативными факторами: повышением уровня глобулина, фибриногена и лейкоцитов. Между уровнем глобулина и вязкостью лимфы определяется сильная прямая корреляционная связь ( $r=0,81$ ;  $p<0,05$ ). На рис. 4 представлена зависимость вязкости лимфы от уровня глобулинов.



**Рис. 4. Зависимость вязкости лимфы от уровня глобулинов**

Между уровнем фибриногена и вязкостью лимфы ( $r=0,96$ ;  $p<0,05$ ) определяется сильная положительная корреляционная связь. На рис. 5 представлена зависимость вязкости лимфы от уровня фибриногена при I-IV стадиях рака молочной железы.



**Рис. 5. Зависимость вязкости лимфы от уровня фибриногена**

Между уровнем лейкоцитов и вязкостью лимфы определяется умеренная положительная связь ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ).

Из результатов исследования следует, что при развитии рака молочной железы наблюдается изменение состава и вязкости лимфы. С ростом стадии рака молочной железы уменьшается уровень глюкозы в лимфе, и увеличивается уровень глобулина, фибриногена, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, лейкоцитов. Рост уровня фибриногена, глобулина и лейкоцитов в лимфе ведет к нарушению её реологии. Увеличение уровня мочевины, креатинина, АЛТ и АСТ отражает токсическое действие опухоли.

На следующем этапе настоящего исследования у пациенток с РМЖ выполнялась морфометрия афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла. Контрольную группу составили 10 анатомических комплексов аксиллярной области, изъятых у женщин, погибших не от онкологических заболеваний. Результаты исследования представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

**Диаметр и количество афферентных лимфатических сосудов в основной группе при I, II, III-IV стадиях рака молочной железы и в контрольной группе,  $M \pm t$**

Показатели	Контрольная группа (n=10)	РМЖ I ст. (n=14)	РМЖ II ст. (n=36)	РМЖ III-IV ст. (n=28)
Количество лимфатических сосудов, Ед.	$5 \pm 2$	$19 \pm 7,44^*$	$19,97 \pm 3,6^*$	$23,87 \pm 4,61^*$
Диаметр лимфатических сосудов, мм	$0,48 \pm 0,05$	$0,71 \pm 0,14^*$	$0,71 \pm 0,08^*$	$0,84 \pm 0,12^*$

\*-  $p < 0,05$  (в сравнении с контрольной группой)

Нами установлено (таблица 3), что при раке молочной железы по сравнению с нормой увеличивается количество (неолимфоангиогенез) и диаметр афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла с вероятностью статистически значимого прогнозирования,  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ показывает, что между стадией рака молочной железы и количеством лимфатических сосудов, перфузирующих сторожевой лимфатический узел, имеется сильная положительная корреляционная связь ( $r=0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Между стадией рака и диаметром лимфатических сосудов определяется умеренная положительная корреляционная связь ( $r=0,32$ ,  $p < 0,05$ ). Результаты сравнительного анализа показывают, что количество афферентных лимфатических сосудов при всех стадиях рака молочной железы имеют статистически значимые различия с количеством лимфатических сосудов в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Диаметр афферентных лимфатических сосудов при раке молочной железы имеет статистически значимое различие с диаметром лимфатических сосудов в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Из полученных результатов следует, что при раке молочной железы по сравнению с нормой увеличивается диаметр и количество лимфатических сосудов. Изменения числа и диаметра афферентных лимфатических сосудов влияют на локальную микролимфоциркуляцию и логику метастатического процесса.

При динамическом наблюдении за больными отмечено, что при III Б стадии рака молочной железы в течение трех лет в результате прогрессии заболевания умерли 5 из 25 пациенток.

Вязкость лимфы, количество и диаметр лимфатических сосудов среди живых (I подгруппа) и умерших (II подгруппа) пациенток представлены в таблице 4.

**Таблица 4**  
**Вязкость периферической лимфы, количество и диаметр афферентных лимфатических сосудов сторожевого лимфатического узла,  $M \pm m$**

Подгруппы	Вязкость периферической лимфы, mPas	Количество афферентных лимфатических сосудов, n	Диаметр афферентных лимфатических сосудов, mm
I (n=20)	2,16±0,15	28,63±1,54*	0,77±0,046
II (n=5)	2,20±0,13	13±0,54	0,846±0,057

\* -  $p < 0,05$  (в сравнении со II подгруппой)

По результатам сравнительного анализа отмечено, что по количеству лимфатических сосудов между I и II подгруппами определяются статистически значимые различия ( $t=5,07$ ;  $p=0,00044$ ). По вязкости лимфы и по диаметру лимфатических сосудов между I и II подгруппами статистически значимых различий нет ( $p > 0,05$ ).

В дальнейшем нами проведены исследования и моделирование логистики метастатического процесса с учетом состава лимфы и состояния афферентных лимфатических сосудов на уровне «сторожевого» лимфатического узла при РМЖ.

При моделировании оценивалось влияние вязкости лимфы, суммарной площади поперечного сечения лимфатических сосудов на скорость течения и перепад давления в лимфатическом сосуде. Предполагалось, что через лимфатический узел расход лимфы не изменяется, а объемный расход лимфы в сосудах ( $Q_{об}$ ) пропорционален количеству образующейся лимфы в тканях ( $V$ ) за единицу времени ( $t$ ). Учитывалось, что количество образующейся лимфы в ткани за единицу времени ( $J$ ) в норме и при раке остается постоянной:

$$J = \Delta V / \Delta t, (1)$$

Образующаяся лимфа транспортируется лимфатическими сосудами в лимфатический узел. Объемный расход лимфы в системе сосудов складывается из суммарного объемного расхода лимфы через сосуды:

$$J = Q_{об} = \sum Q_i, (2)$$

При условии, когда образующаяся лимфа больше суммарного объемного расхода ( $J > \sum Q_i$ ), возникает отек ткани.

Расход лимфы через участок сосуда цилиндрической формы определяется по формуле Пуазейля:

$$Q_i = \pi R_i^4 \Delta p_i / 8 l \eta, (3)$$

где  $\eta$  - динамическая вязкость жидкости,  $l$  - длина сосуда,  $R$  - радиус сосуда,  $\Delta p$  - падение давления на участке сосуда длиной  $l$ .

Для определения влияния вязкости на лимфодинамику нами сделан следующий вывод: вязкость лимфы изменяется согласно полученным результатам (таблица 2); количество и диаметр сосудов при всех стадиях рака соответствует контрольной группе, остаются постоянными. При подстановке полученных данных по вязкости лимфы ( $\eta$ ) с формулой 3

определяется, что при I стадии рака расход лимфы ( $Q_{I\text{ стадия}}$ ) через лимфатический сосуд составляет 0,91 от расхода лимфы в норме ( $Q_{норма}$ ):

$$Q_{I\text{ стадия}} / Q_{норма} = \eta_{норма} / \eta_{I\text{ стадия}} = 0,91.$$

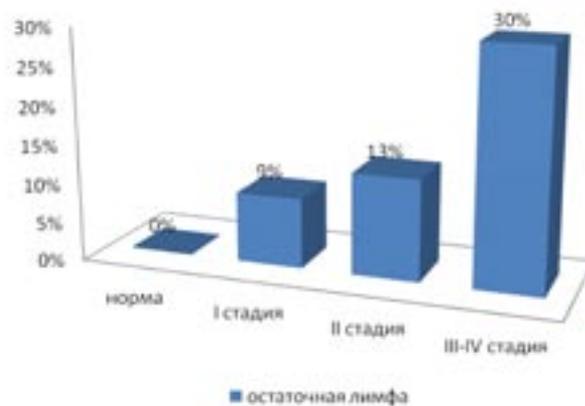
При II стадии РМЖ расход лимфы составляет 0,87 от нормы:

$$Q_{II\text{ стадия}} / Q_{норма} = \eta_{норма} / \eta_{II\text{ стадия}} = 0,87.$$

При III-IV стадии РМЖ расход лимфы составляет 0,7 от нормы:

$$Q_{III-IV\text{ стадия}} / Q_{норма} = \eta_{норма} / \eta_{III-IV\text{ стадия}} = 0,7.$$

Таким образом, у больных уменьшение расхода лимфы должно приводить к росту остаточной лимфы. Из результатов анализа следует, что остаточная лимфа будет составлять (рис. 6): при I стадии РМЖ - 9%; при II стадии РМЖ - 13%; при III-IV стадии РМЖ 30%.



**Рис. 6. Доля остаточной лимфы от количества образованной лимфы при РМЖ**

Рост остаточной лимфы должны приводить к отеку тканей и вызывать повышение давления в лимфоциркуляторном русле, что, в свою очередь, может привести к изменению лимфатических сосудов.

В исследуемых группах при оценке перепада давления в лимфоциркуляторном русле нами рассматривалось, что количество образованной лимфы в ткани за единицу времени, оттекающей по лимфатическим сосудам остается постоянной:

$$J = (\pi/8 l \eta) \sum R_i^4 \Delta p_i, (4)$$

При сопоставлении вязкости лимфы и радиуса сосудов с формулой 4 получается, что у больных раком молочной железы по сравнению с контрольной группой в лимфатическом сосуде уменьшается перепад давления.

Если количество суммарного расхода лимфы при раке ( $Q_p$ ) соответствует количеству суммарного расхода лимфы в норме ( $Q_0$ ), то:

$$(\pi/8 l \eta_0) \sum R_{i0}^4 \Delta p_{i0} = (\pi/8 l \eta_p) \sum R_{ip}^4 \Delta p_{ip}, (5)$$

отсюда отношение  $\Delta p_{i0}$  в норме к  $\Delta p_{ip}$  при раке:

$$\Delta p_{i0} / \Delta p_{ip} = (\pi/8 l \eta_p) \sum R_{ip}^4 / (\pi/8 l \eta_0) \sum R_{i0}^4 = \eta_0 \sum R_{ip}^4 / \eta_p \sum R_{i0}^4, (6)$$

Общее сечение сосудов определяется суммой  $R_i^4$ . Учитывая, что отклонение радиуса сосудов ( $R_i$ ) мало отличается от среднего ( $\langle R \rangle$ ) значения (таблица 3), можно допустить:  $\sum R_i^4 = n \langle R \rangle^4$ . Сопоставляя полученные данные с формулой 6, определяется, что перепад давления в лимфатических сосудах по сравнению с контрольной группой при I стадии рака уменьшается в 9,5 раза:

$$\Delta p_{\text{норма}} / \Delta p_{\text{I стадия рака}} = 1,7 \times 19 \times 0,355^4 / 1,75 \times 5 \times 0,28^4 = 9,5.$$

При II стадии рака перепад давления в лимфатических сосудах уменьшается в 9,54 раза:

$$\Delta p_{\text{норма}} / \Delta p_{\text{II стадия рака}} = 1,7 \times 19,97 \times 0,355^4 / 1,84 \times 5 \times 0,28^4 = 9,54.$$

При III-IV стадии рака перепад давления в лимфатических сосудах уменьшается в 18,84 раза:

$$\Delta p_{\text{норма}} / \Delta p_{\text{III-IV стадия рака}} = 1,7 \times 23,87 \times 0,42^4 / 2,18 \times 5 \times 0,28^4 = 18,84.$$

Из проведенных расчетов следует, что повышение вязкости лимфы приводит к увеличению остаточной лимфы, а процесс неоплимоангиогенеза приводит к её перераспределению, что вызывает уменьшение перепада давления в лимфоциркуляторном русле.

Для определения отношения скорости перемещения раковых клеток в I (живые пациентки) и II подгруппах (умершие пациентки) нами учитывалось среднее количество и средний диаметр афферентных лимфатических сосудов «сторожевого» лимфатического узла.

В расчетах расход (Q) лимфы определяется как произведение площади (S) поперечного сечения сосуда к скорости течения лимфы (V). Равенство расхода лимфы в обеих подгруппах выражается следующим образом:

$$Q = V_I S_I = V_{II} S_{II} \quad (7).$$

Численная реализация модели позволила нам определить различие стационарной скорости течения лимфы в I ( $V_I$ ) и II ( $V_{II}$ ) подгруппах:

$$V_{II} / V_I = S_I / S_{II} = \pi R_I^2 / \pi R_{II}^2 = 1,6$$

Из полученного результата следует, что скорость течения лимфы в I подгруппе была в реальных условиях в 1,6 раза меньше, чем во II подгруппе.

Из результатов моделирования следует, что при раке молочной железы неоплимоангиогенез приводит к уменьшению возрастающего давления и скорости течения лимфы, что можно рассматривать как локальную защитную реакцию организма.

### **Выводы**

1. При раке молочной железы в зависимости от стадии рака наблюдаются достоверные изменения состава и реологических свойств лимфы.

2. При раке молочной железы в результате изменения состава лимфы повышается ее вязкость. Это приводит к повышению давления в лимфатических сосудах, повышению количества остаточной лимфы и нарушению лимфодинамики. Логистика

лимфогенного метастазирования при РМЖ зависит от состава и реологии лимфы, степени неоплимоангиогенеза.

### **Благодарности**

**Выражаем благодарность за предоставленную возможность использования ротационного вискозиметра Вискотестер Naake VT550 зам. генерального директора «РН-УфаниПИ нефть» А.Г. Телину и за методическую помощь при проведении реологических исследований зав. лабораторией института механики УНЦ РАН, канд. физ.-мат. наук А.Т. Ахметову.**

### **Список литературы**

1. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы / Ш.Х. Ганцев, М.Г. Галеев, Р.Ш. Ишмуратова, Ш.М. Хуснутдинов, К.Ш. Ганцев, А.В. Султанбаев, М.А. Татунов, В.Ю. Фролова / Атлас: издание второе, дополненное, с переводом на английский язык. – М.: МИА, 2011. – 194 с.
2. Бородин Ю.И. Общая анатомия лимфатической системы / Ю.И. Бородин, М.Р. Сапин, Л.Е. Этинген и др. - Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990. – С. 224-241.
3. Витекинд К.Т.НМ атлас / К.Витекинд, Ф.Л. Грин и др. / Под ред. Ш.Х. Ганцева – 5-е издание. – М., 2007. – 408 с.
4. Ганцев Ш.Х. Динамика изменения биохимического состава периферической лимфы при раке молочной железы / Ш.Х. Ганцев, А.В. Султанбаев, Р.Ш. Ишмуратова, В.Ю. Фролова, Ш.Р. Кзыргалин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. - №4. – С. 37-41.
5. Ганцев Ш.Х. Диагностика и коррекция гемореологических расстройств у онкологических больных / Ш.Х. Ганцев, В.М. Тимербулатов, И.И. Огий и др. – М., 2008. - 190 с.
6. Стюрева Г.М. Анализ свойств лимфы при хирургических патологиях / Г.М. Стюрева, С.А. Муслов // Успехи современного естествознания. - 2007. - №11. – С. 125-127.
7. Dias S., Shmelkov S.V., Lam G., Rafii S.. VEGF $\delta$  65 promotes survival of leukemic cells by Hsp 90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 2532-2540.
8. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy // J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4368-4380.
9. Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer // J Clin Oncol 2003. – Vol. 21. – P. 60-65.
10. Swartz M., Lund A. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity // Nature. - 2012. - March. - Vol.12. - P. 210-219.