IISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

ВЕСЦІ
НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК. 2018. Том 15. № 2

ИЗВЕСТИЯ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК. 2018. Том 15. № 2

Журнал основан в 2004 г.
Выходит четыре раза в год

Учредитель – Национальная академия наук Беларуси

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство о регистрации № 393 от 18 мая 2009 г.

Главный редактор:

Александр Васильевич Сукало –
Президиум Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Редакционная коллегия:

И. В. Залуцкий (*заместитель главного редактора*) – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Н. С. Сердюченко (*заместитель главного редактора*) – Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
В. Г. Колосовская *(ведущий редактор журнала*)
О. В. Алейникова – Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь
Ф. И. Висмонт – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
М. А. Герасименко – Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь
С. Л. Кабак – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
Н. П. Митьковская – Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь
А. Г. Мрочек – Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь
Д. Л. Пиневич – Первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь
О. О. Руммо – 9-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь
А. Ф. Смеянович – Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

А. Н. Стожаров – Институт природопользования Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
Л. П. Титов – Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь

Редакционный совет:

Э. Алекнавичус – Национальный институт рака, Вильнюс, Литва
Марк М. Ван Гулле – Университет Лёвен, Лёвен, Бельгия
Джурич Драган – Институт медицинской физиологии Ричарда Бьюриана Университета Белграда, Белград, Сербия
Т. П. Клюшник – Российская академия медицинских наук, Москва, Россия
В. А. Кульчицкий – Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь
М.-А. Кусто – Анжерский университет, Анже, Франция
А. И. Мартынов – Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия
Л. И. Надольник – Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Гродно, Беларусь
Р. Г. Оганов – Российское кардиологическое общество, Москва, Россия
Н. Д. Савенкова – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия
М. В. Угрюмов – Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия
И. А. Чешик – Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, Гомель, Беларусь

Журнал рецензируется. Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Адрес редакции:
ул. Академическая, 1, к. 119, 220072, г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: + 375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Сайт: vestimed.belnauka.by.

ИЗВЕСТИЯ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ.
Серия медицинских наук. 2018. Том 15, № 2.
Выходит на русском, белорусском и английском языках

Редактор *В. Г. Колосовская*
Компьютерная верстка *Н. И. Кашуба*

Подписано в печать 16.05.2018. Выход в свет 29.05.2018. Формат 60×84 $^{1}/_{8}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 16,4. Тираж 56 экз. Заказ 86.
Цена номера: индивидуальная подписка – 10,47 руб., ведомственная подписка – 25,45 руб.

Издатель и полиграфическое исполнение:
Республиканское унитарное предприятие «Издательский дом «Беларуская навука».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/18 от 02.08.2013. ЛП № 02330/455 от 30.12.2013. Ул. Ф. Скорины, 40, 220141, г. Минск, Республика Беларусь

© РУП «Издательский дом «Беларуская навука»,
Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук, 2018

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

PROCEEDINGS
OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS

MEDICAL SERIES. 2018. Vol. 15. No. 2

The Journal was founded in 2004

Issued four times a year

Founder is the National Academy of Sciences of Belarus
The journal is registered on May 18, 2009 by the Ministry of Information of the Republic of Belarus in the State Registry of Mass Media, reg. no. 393

Editor-in-Chief:

Aleksandr V. Sukalo – Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Editorial Board:

Nikolai S. Serdyuchenko (*Associate Editor-in-Chief*) – Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Iosif V. Zalutsky (*Associate Editor-in-Chief*) – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Valentina G. Kolosovskaya (*Managing Editor*)
Olga V. Aleinikova – Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus
Mikhail A. Herasimenka – Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
Sergei L. Kabak – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Natalia P. Mitkovskaya – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Aleksandr G. Mrochek – Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus
Dmitry L. Pinevich – First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus
Oleg O. Rummo – 9th City Clinical Hospital of Minsk, Minsk, Belarus
Arnold F. Smeyanovich – Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
Aleksandr N. Stozharov – Institute for Nature Management of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
Leonid P. Titov – Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus
Frantisek I. Vismont – Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Editorial Council:

Eduardas Aleknavicius – National Cancer Institute, Vilnius, Lithuania
Igor A. Cheshik – Institute of Radiobilogy of the National Academy of Sciences, Gomel, Belarus
Mark-Antoine Custaud – University of Angers, Angers, France
Dragan Djuric – Richard Buryan Medical Physiology Institute of the University of Belgrade, Belgrade, Serbia
Mark M. Van Hulle – University of Leuven, Leuven, Belgium

Tatiana P. Klyushnik – Scientific Center of Mental Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Vladimir A. Kulchitsky – Institute of Physiology of the National Academy of Sciences, Minsk, Belarus
Anatoly I. Martynov – Medical Center of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
Liliya I. Nadolnik – Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus
Raphael G. Oganov – Russian Cardiology Society, Moscow, Russia
Nadezhda D. Savenkova – Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia
Mikhail V. Ugryumov – Koltzov Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The Journal is included in The List of Journals for Publication of the Results of Dissertation Research in the Republic of Belarus and in the database of Russian Science Citation Index (RSCI)

Address of the Editorial Office:
1, Akademicheskaya Str., room 119, 220072, Minsk, Republic of Belarus.
Phone: + 375 17 284-19-19; e-mail: medvesti@mail.ru.
Website: vestimed.belnauka.by.

PROCEEDING OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF BELARUS.
Medical series. 2018. Vol. 15, No. 2.

Printed in Russian, Belarusian and English languages

Editor *V. G. Kolosovskaya*
Computer imposition *N. I. Kashuba*

It is sent of the press 16.05.2018. Appearance 29.05.2018. Format 60× 84 $^{1}/_{8}$. Offset paper. The press digital.
Printed pages 14,88. Publisher's signatures 16,4. Cir culation 56 copies. Order 86.
Number price: individual subscription – 10,47 byn., departmental subscription – 25,45 byn.

Publisher and printing execution:
Republican unitary enterprise "Publishing House "Belaruskaya Navuka"
Certificate on the state registration of the publisher, manufacturer, distributor of printing editions No. 1/18 dated August 2, 2013. License for the press No. 02330/455 dated December 30, 2013. Address: 40, F. Scorina Str., Minsk, 220141, Republic of Belarus.

© RUE "Publishing House "Belaruskaya Navuka",
Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series, 2018

Цель исследования – разработать способ оценки вклада изменений толщины комплекса интима-медиа и упругости материала сосудистой стенки в общее увеличение артериальной жесткости, а также получить расчетные формулы для общей сонной артерии, позволяющие установить требуемую оценку у практически здоровых людей и у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования. Для определения артериальной жесткости нами использован известный индекс жесткости β [8]:

$$\beta = \frac{D_d \ln \frac{P_s}{P_d}}{D_s - D_d}, \quad (1)$$

а для оценки упругости материала сосудистой стенки – его модификация (показатель упругости), приведенная в монографии [6]:

$$B = \frac{D_d \ln \frac{P_s}{P_d}}{h(D_s - D_d)}. \quad (2)$$

В формулах (1), (2) приняты следующие обозначения: P_s и P_d – систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), мм рт. ст.; D_s и D_d – диаметры исследуемой артерии в систолу и диастолу, мм; h – толщина КИМ, мм.

Анализ показателей β и B позволяет сделать вывод, что мера упругости материала сосудистой стенки – это величина жесткости артерии, приходящаяся на единицу толщины КИМ. Значит, упругость не зависит от толщины КИМ, в то время как жесткость существенно зависит от нее [6].

Из соотношений (1), (2) следует, что $\beta = Bh$. Поэтому, используя элементы дифференциального исчисления, содержащиеся в любом учебнике по высшей математике, можно записать следующее:

$$d\beta = adB + bdh, \quad (3)$$

где dB и dh – изменения показателя упругости B и толщины КИМ, а $d\beta$ – определяемое ими изменение индекса β. Коэффициенты a и b – исходные значения толщины КИМ и показателя B, выбираемые в зависимости от цели исследования. Например, если необходимо оценить возможные изменения жесткости сосудистой стенки конкретного пациента, то вполне естественным будет считать, что a – это толщина КИМ в момент исследования, а b – значение показателя B в этот же момент.

Другой вариант использования формулы (3) – применение ее для оценки изменений артериальной жесткости различных категорий пациентов. В этом случае в качестве величин a и b целесообразно брать средние значения толщины КИМ и показателя B, вычисленные по некоторой выборке пациентов. Именно этот вариант реализуется далее, поскольку на его основе можно получить общие выводы, относящиеся к влиянию параметров dB и dh на жесткость артерий исследуемой категории пациентов.

Формула (3) удобна тем, что вклад изменений показателя B и вклад изменений толщины КИМ в общее изменение жесткости разделены: первое слагаемое определяет вклад изменений показателя B, а второе – вклад изменений толщины КИМ. Это дает возможность оценить долю вклада каждого из анализируемых факторов в общее изменение жесткости.

Для конкретизации формулы (3) (определения коэффициентов a и b) необходимо выбрать категорию пациентов и участок артериального русла для исследования и рассчитать средние значения величин B и h. Далее сосредоточим внимание на общей сонной артерии (ОСА) двух категорий лиц: практически здоровых людей разного возраста и пола и пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС).

В исследование было включено 146 практически здоровых человек, распределение которых по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Обработку полученных результатов проводили с помощью статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., США), SPSS (версия 22.0, SPSS Incorporation, США).

Для описания признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее значение признака (M), среднее квадратичное отклонение (SD), данные представлены как M ± SD. Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии – медиану (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й процентили), данные представлены как Me (25–75 %). Для описания качественных признаков применяли долю (%) и 95 %-ный доверительный интервал (ДИ), рассчитанный по методу Клоппера–Пирсона (%; 95 % ДИ). Статистическую значимость различий при нормальном распределении вычисляли с помощью коэффициента Стьюдента (T). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна–Уитни (*U*). При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони для *p*-уровня статистической значимости.

Для сравнения трех и более независимых групп по количественному признаку в случае нормального распределения использовали параметрический однофакторный дисперсионный анализ, включавший три этапа: проверку гипотез о равенстве дисперсий, собственно анализ вариаций и апостериорное сравнение групп. Для указанных целей при распределении признака, отличном от нормального, а также для сравнения по качественному порядковому признаку применяли непараметрический однофакторный дисперсионный анализ с использованием метода рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису и медианного теста.

Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок использовали точный критерий Фишера (ТКФ). Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (OR) с 95 % ДИ.

Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Пациентки основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту (28,0 (25,0–32,0) и 28,0 (25,0–30,0) соответственно; $p > 0,05$), сроку гестации на момент исследования (252 (240; 256) и 253,5 (246; 258) соответственно; $U = 2643$, $p > 0,05$), паритету родов, удельному весу лиц с диагностированной артериальной гипертензией: в основной группе 30 (33,3 %; 95 % ДИ: 23,7–44,4 %) женщин, в группе сравнения – 14 (21,2 %; 95 % ДИ: 12,1–33,0 %) человек ($\chi^2 = 2,8$, $p > 0,05$). Для пациенток с МС в сравнении с беременными без МС были характерны более высокие среднегрупповые значения уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления при поступлении в стационар (149 ± 16 и 137 ± 20, $p < 0,01$, и 97 ± 9 и 89 ± 13, $p < 0,01$, соответственно). Значение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составило 31,6 (30,1–34,2) кг/м^2 и превышало соответствующий показатель группы сравнения – 21,5 (20,3–22,8) кг/м^2 ($U = 0$, $p < 0,001$), что обусловлено рандомизацией пациенток в группы исследования. Абдоминальное ожирение (объем талии ≥ 80 см) диагностировано у всех пациенток основной группы. Медиана окружности талии, измеренная в первом триместре беременности, у женщин с МС составила 91,0 (88,0; 96,0) см. Средние значения уровня глюкозы (4,68 ± 0,92 и 4,12 ± 0,53 ммоль/л, $p < 0,003$) и инсулина (22,9 ± 1,12 и 15,7 ± 0,97 мЕД/мл, $p < 0,003$) у беременных с МС были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Значения индекса инсулинорезистентности HOMA–IR ожидаемо выше в группе беременных с МС (4,67 ± 2,48 и 2,97 ± 1,93, $p < 0,002$). В первом триместре беременности уровень в крови ТГ ≥ 1,7 ммоль/л в группе пациенток с МС наблюдался у 62 (68,9 %; 95 % ДИ: 58,3–78,2 %) женщин, уровень в крови ХС-ЛПВП < 1,3 ммоль/л – у 68 (75,6 %; 95 % ДИ: 65,4–84 %) пациенток, АД ≥ 130/85 мм рт. ст. или проведение гипотензивной терапии в связи с ранее диагностированной АГ – у 72 (80 %; 95 % ДИ: 70,3–87,7 %) беременных.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза в группах исследования показал, что у 40 (44,4 %; 95 % ДИ: 34–55,3 %) беременных с МС и у 35 (53 %; 95 % ДИ: 40,3–65,4 %) пациенток группы сравнения при предшествующих обследованиях не было указаний на заболевания репродуктивной системы и осложненное течение предыдущих беременностей. Распространенность акушерско-гинекологической патологии в группах исследования приведена в табл. 1.

Т а б л и ц а 1. **Структура акушерско-гинекологической патологии в группе беременных с МС и в группе сравнения**

T a b l e 1. **Structure of obstetric-gynecological pathology in the group of pregnant women with metabolic syndrome and in the comparison group**

Заболевание	Основная группа (n = 90)	Группа сравнения (n = 66)	Уровень значимости
Самопроизвольный аборт, n (%; 95 % ДИ)	17 (18,9 %; 95 % ДИ: 11,4–28,5 %)	14 (21,2 %; 95 % ДИ: 12,1–33,0 %)	χ^2 = 0,03, p = 0,9
Патология шейки матки, n (%; 95 % ДИ)	23 (25,6 %; 95 % ДИ: 16,9–35,8 %)	26 (39,4 %; 95 % ДИ: 27,6–52,2 %)	χ^2 = 3,4, p = 0,07
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза, n (%; 95 % ДИ)	8 (8,9 %; 95 % ДИ: 3,9–16,8 %)	2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,04–10,5 %)	ТКФ = 0,19, p > 0,05
Овариальная дисфункция, n (%; 95 % ДИ)	5 (5,6 %; 95 % ДИ: 1,8–12,5 %)	4 (6,1 %; 95 % ДИ: 1,7–14,8 %)	ТКФ = 0,5, p > 0,05
Синдром поликистозных яичников, n (%, 95 % ДИ)	8 (8,9 %; 95 % ДИ: 3,9–16,8 %)*	–	ТКФ = 0,02, p < 0,05
Бесплодие в анамнезе, n (%; 95 % ДИ)	17 (18,9 %; 95 % ДИ: 11,4–28,5 %)*	1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %)	ТКФ = 0,0006, p < 0,05
Миома матки, n (%; 95 % ДИ)	1 (1,1 %; 95 % ДИ: 0,03–6,0 %)	2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,04–10,5 %)	ТКФ = 0,57 p > 0,05

П р и м е ч а н и е. * – статистически значимые различия с группой сравнения. То же в табл. 2, 3.

При анализе распространенности соматической патологии выявлено, что беременные с МС чаще страдают варикозным расширением вен нижних конечностей, хроническим бронхитом, патологией гепатобилиарной системы и реже анемией по сравнению с беременными без МС. Структура соматической патологии и уровни значимости выявленных различий приведены в табл. 2.

На диспансерный учет по беременности в сроке до 12 недель были взяты все беременные с МС и пациентки группы сравнения.

Угрожающий выкидыш был диагностирован у 31 (34,4 %; 95 % ДИ: 24,7–45,2 %) женщины, угрожающие преждевременные роды – у 11 (12,2 %; 95 % ДИ: 6,3–20,8 %) пациенток с МС, что сопоставимо распространенностью данных осложнений среди беременных группы сравнения – 21 (31,8 %; 95 % ДИ: 20,9–44,4 %) и 14 (21,2 %; 95 % ДИ: 12,1–33,0 %) пациенток соответственно (p > 0,05).

Ранний токсикоз наблюдался у 11 (12,2 %; 95 % ДИ: 6,3–20,8 %) беременных основной группы, что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,04–10,5 %) пациентки) (ТКФ = 0,04, p < 0,05).

Признаки хронической плацентарной недостаточности (ПН) были выявлены у 19 (21,1 %; 95 % ДИ: 13,2–31,0 %) пациенток с МС, что статистически значимо чаще, чем у беременных без МС (6 (9,1 %; 95 % ДИ: 3,4; 18,7) пациенток) (χ^2 = 4,3, p < 0,05). Маловодие и многоводие среди беременных основной группы и группы сравнения встречались с сопоставимой частотой: у 2 (2,2 %; 95 % ДИ: 0,3–7,8 %) и 4 (4,4 %; 95 % ДИ: 1,2–11,0 %) пациенток соответственно в основной группе и у 1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %) и 1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %) беременной в группе сравнения (p > 0,05). Задержка роста плода была отмечена у 6 (6,7 %; 95 % ДИ: 2,5–14,0 %) пациенток с МС и у 1 женщины группы сравнения (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %), p > 0,05.

Гестационный сахарный диабет диагностирован у 15 (16,7 %; 95 % ДИ: 9,6–26,0 %) беременных с МС и у 1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %) пациентки группы сравнения (χ^2 = 7,9 с поправкой Йейтса, p < 0,005).

Холестаз беременных зафиксирован у 1 (1,1 %; 95 % ДИ: 0,03–6,0 %) пациентки с МС и у 2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,04–10,5 %) пациенток без МС (p > 0,05).

Острые респираторные заболевания осложнили течение беременности у 31 (34,4 %; 95 % ДИ: 24,7–45,2 %) пациентки основной группы и у 22 (33,3 %; 95 % ДИ: 22,2–46,0 %) беременных группы сравнения (p > 0,05). Частота развития гестационного пиелонефрита была сопоставима в обеих группах исследования: у 4 (4,4 %; 95 % ДИ: 1,2–11 %) женщин в основной группе

Т а б л и ц а 2. **Распространенность соматической патологии в группах исследования**

T a b l e 2. **Prevalence of somatic pathology in the study groups**

Заболевание	Основная группа (n = 90)	Группа сравнения (n = 66)	Уровень значимости
Артериальная гипертензия I–II степени, n (%; 95 % ДИ)	30 (33,3 %; 95 % ДИ: 23,7–4,4 %)	14 (21,2 %, 95 % ДИ: 12,1–33,0 %)	$\chi^2 = 2,8$, $p > 0,05$
Нейроциркуляторная астения, n (%; 95 % ДИ)	38 (42,2 %; 95 % ДИ: 31,9–3,1 %)	24 (36,4 %; 95 % ДИ: 24,9–49,1 %)	$\chi^2 = 0,55$, $p = 0,5$
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%; 95 % ДИ)	10 (11,1 %; 95 % ДИ: 4,6–17,6 %)*	1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %)	ТКФ = 0,025, $p < 0,05$
Хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, n (%; 95 % ДИ)	7 (7,8 %; 95 % ДИ: 3,2–15,4 %)	7 (10,6 %; 95 % ДИ: 4,4–20,6 %)	$\chi^2 = 0,4$, $p = 0,5$
Анемия легкой степени тяжести, n (%; 95 % ДИ)	11 (12,2 %; 95 % ДИ: 6,3–0,8 %)*	17 (25,8 %; 95 % ДИ: 15,8–38 %)	$\chi^2 = 4,7$, $p = 0,03$
Патология щитовидной железы, эутиреоз, n (%; 95 % ДИ)	17 (18,9 %; 95 % ДИ: 11,4–8,5 %)	18 (27,3 %; 95 % ДИ: 17,0–39,6 %)	$\chi^2 = 1,5$, $p = 0,2$
Миопия, n (%; 95 % ДИ)	20 (22,2 %; 95 % ДИ: 14,1–2,2 %)	18 (27,3 %; 95 % ДИ: 17,0–39,6 %)	$\chi^2 = 0,5$, $p = 0,5$
Хронический тонзиллит, фарингит, n (%; 95 % ДИ)	2 (2,2 %; 95 % ДИ: 0,3–7,8 %)*	8 (12,1 %; 95 % ДИ: 5,4–22,5 %)	ТКФ = 0,02, $p < 0,05$
Хронический бронхит, n (%; 95 % ДИ)	6 (6,7 %; 95 % ДИ: 2,5–14,0 %)*	–	ТКФ = 0,04, $p < 0,05$
Хронический гастродуоденит, n (%; 95 % ДИ)	7 (7,8 %; 95 % ДИ: 3,2–15,4 %)	7 (10,6 %; 95 % ДИ: 4,4–20,6 %)	$\chi^2 = 0,4$, $p = 0,5$
Хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, n (%, 95 % ДИ)	9 (10 %; 95 % ДИ: 4,7–18,1 %)*	1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %)	ТКФ = 0,04, $p < 0,05$

и у 4 (6,1 %; 95 % ДИ: 1,7–14,8 %) пациенток в группе сравнения ($p > 0,05$). Обострение хронической соматической патологии во время беременности наблюдалось у 12 (13,3 %; 95 % ДИ: 7,1–22,1 %) беременных с МС, что статистически значимо чаще, чем у женщин без МС (2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,04–10,5 %) пациентки) (ТКФ = 0,04, $p < 0,05$).

Дизайн нашего исследования предполагал деление пациенток на подгруппы в зависимости от наличия гестоза для изучения сочетанного влияния МС и гестоза на функционирование сердечно-сосудистой системы, особенностей проявления гестоза у пациенток с МС, поэтому набор пациенток в группы осуществлялся с учетом наличия гестоза, что не позволяло выявить распространенность данного осложнения среди беременных с МС. Согласно данным литературы наличие ожирения повышает риск развития гестоза в 2–3 раза [1].

Среди беременных с МС самопроизвольное начало родовой деятельности зафиксировано у 22 (24,4 %; 95 % ДИ: 16,0–34,6 %) женщин, родоподготовка и индукция родов проведена 37 (41,1 %; 95 % ДИ: 30,8–52,0 %) пациенткам. В группе сравнения у 36 (54,6 %; 95 % ДИ: 41,8–66,9 %) женщин роды начались самопроизвольно (OR = 0,3; 95 % ДИ: 0,1–0,5; $p < 0,001$), у 14 (21,2 %; 95 % ДИ: 12,1–33,0 %) проведена родоиндукция (OR = 2,6; 95 % ДИ: 1,3–5,4; $p < 0,01$). Это объяснялось тем, что программируемые роды являются предпочтительными у пациенток с МС в связи с высоким риском развития осложнений у данной категории беременных. Учитывая изложенное выше, мы посчитали нецелесообразным расчет продолжительности родового акта в группах исследования.

В группе беременных с МС у 46 (51,1 %; 95 % ДИ: 40,4–61,8 %) женщин роды состоялись через естественные родовые пути, оперативным путем родоразрешены 44 (48,9 %; 95 % ДИ: 38,2–59,7 %) человека, из них в экстренном порядке прооперировано 18 (40,9 %; 95 % ДИ: 26,3–56,8 %), в плановом – 26 (59,1 %; 95 % ДИ: 43,3–73,7 %) пациенток. Частота оперативного родо-

разрешения у пациенток с МС в 1,6–1,8 раза превысила общереспубликанские данные и данные по больнице, на базе которой проводилось исследование. Среди женщин без МС через естественные родовые пути разрешились 43 (65,2 %; 95 % ДИ %: 52,4–76,5 %) пациентки, путем операции кесарево сечение – 23 (34,8 %; 95 % ДИ: 23,5–47,6 %) роженицы, из них экстренное кесарево сечение выполнено 17 (73,9 %; 95 % ДИ: 51,6–89,8 %), плановая операция – 6 (26,1 %; 95 % ДИ: 10,2–48,4 %) женщинам. Структура показаний для оперативного родоразрешения в основной группе продемонстрирована на рис. 1.

Среди причин, приведших к абдоминальному родоразрешению, у беременных с МС чаще, чем в группе сравнения, фигурирует оперированная матка – у 13 (29,5 %; 95 % ДИ: 16,8–45,2) и 1 (4,3 %; 95 % ДИ: 0,1–22,0 %) человека соответственно (ТКФ = 0,02, $p < 0,05$), а также длительное бесплодие в анамнезе – у 6 (13,6 %; 95 % ДИ: 5,2–27,4 %) человек. В группе сравнения данное показание для операции кесарево сечение не встречалось. У беременных без МС основной причиной для абдоминального родоразрешения явилось нарастание явлений гестоза – у 11 (47,8 %; 95 % ДИ: 26,8–69,4 %) женщин против 6 (13,6 %; 95 % ДИ: 5,2–27,4 %) в основной группе (OR = 0,2; 95 % ДИ: 0,05–0,6; $p < 0,003$). Структура показаний для операции кесарево сечение в группе сравнения приведена на рис. 2.

У 8 (8,9 %; 95 % ДИ: 3,9–16,8) беременных основной группы роды были преждевременными, из них 6 женщин были родоразрешены в экстренном порядке оперативным путем в связи с нарастанием явлений гестоза, у 2 пациенток наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) в сроке 252 и 256 дней гестации и роды закончились через естественные родовые пути. В группе сравнения преждевременные роды наблюдались у 11 (16,7 %; 95 % ДИ: 8,6–27,9 %) женщин, из них 9 родоразрешены оперативным путем в экстренном порядке из-за утяжеления проявлений гестоза, у 2 пациенток роды начались самопроизвольно в сроке 252 и 256 дней гестации.

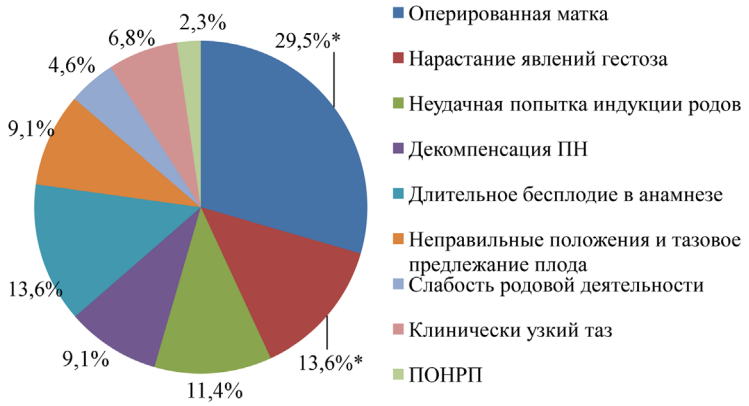


Рис. 1. Структура показаний для абдоминального родоразрешения в основной группе ($n = 44$)

Fig. 1. Structure of indications for abdominal delivery in the main group ($n = 44$)

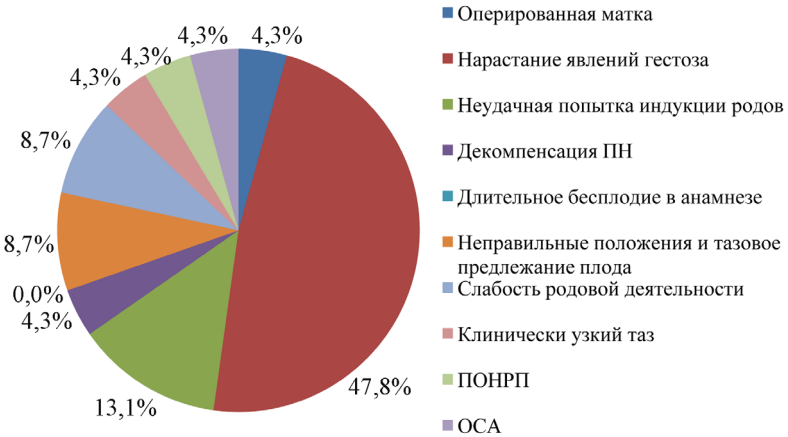


Рис. 2. Структура показаний для абдоминального родоразрешения в группе сравнения ($n = 23$)

Fig. 2. Structure of indications for abdominal delivery in the comparison group ($n = 23$)

Следует отметить, что в обеих группах пациенток преждевременные роды были индуцированными и наблюдались преимущественно в подгруппах женщин, беременность которых осложнилась гестозом, за исключением одной пациентки из подгруппы МС без гестоза. Согласно данным литературы ожирение и артериальная гипертензия являются значимыми факторами риска ятрогенного преждевременного прерывания беременности по медицинским показаниям [1].

У 29 (32,2 %; 95 % ДИ: 22,8–42,9 %) пациенток основной группы и у 18 (27,3 %; 95 % ДИ: 17,0–39,6 %) женщин группы сравнения роды протекали без осложнений. Распространенность осложнений, диагностированных у пациенток с МС и в группе сравнения во время родов, представлена в табл. 3.

Т а б л и ц а 3. **Распространенность осложнений родов у пациенток исследуемых групп**

T a b l e 3. **Prevalence of complications of labor in patients of the study groups**

Осложнение	Основная группа ($n = 90$)	Группа сравнения ($n = 66$)	Уровень значимости
ПРПО, *n* (%; 95 % ДИ)	13 (14,4 %; 95 % ДИ: 7,9–23,4 %)	10 (15,2 %, 95 % ДИ: 7,5–26,1 %)	$\chi^2 = 0,02$, $p = 0,9$
Слабость родовой деятельности, *n* (%; 95 % ДИ)	14 (15,6 %; 95 % ДИ: 8,8–24,7 %)*	2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,4–10,5 %)	ТКФ = 0,01, $p < 0,05$
Декомпенсация ПН, *n* (%; 95 % ДИ)	15 (16,7 %; 95 % ДИ: 9,6–26,0 %)*	3 (4,6 %; 95 % ДИ: 1,0–12,7 %)	ТКФ = 0,02, $p < 0,05$
Дефект плаценты и плодных оболочек, *n* (%; 95 % ДИ)	5 (5,6 %; 95 % ДИ: 1,8–12,5 %)	3 (4,6 %; 95 % ДИ: 1,0–12,7 %)	ТКФ = 1, $p > 0,05$
Патология прикрепления плаценты, *n* (%; 95 % ДИ)	2 (2,2 %; 95 % ДИ: 0,3–7,8 %)	0	$p > 0,05$
Гематомы и глубокие разрывы влагалища и вульвы, *n* (%; 95 % ДИ)	3 (3,3 %; 95 % ДИ: 0,7–9,4 %)	3 (4,6 %; 95 % ДИ: 1,0–12,7 %)	$p > 0,05$
Кровотечение в родах и послеродовом периоде, *n* (%; 95 % ДИ)	3 (3,3 %; 95 % ДИ: 0,7–9,4 %)	2 (3,0 %; 95 % ДИ: 0,4–10,5 %)	$p > 0,05$

Согласно данным некоторых авторов частота ПРПО у беременных с МС варьируется от 20 до 47 %, в нашем исследовании распространенность данного осложнения ниже, учитывая высокий удельный вес женщин с индуцированными родами.

Интранатальная гипоксия плода диагностирована в 19 (21,1 %; 95 % ДИ: 13,2–31 %) случаях у пациенток с МС и в 11 (16,7 %; 95 % ДИ: 8,6–27,9 %) случаях в группе сравнения.

Несмотря на то что многие авторы указывают на повышенный риск послеродовых инфекционных и тромбоэмболических осложнений у пациенток с ожирением, в нашем исследовании таковых не зафиксировано. В то же время в послеродовом периоде у 15 (16,7 %; 95 % ДИ: 9,6–26,0 %) родильниц с МС была диагностирована субинволюция матки, что статистически значимо чаще, чем группе сравнения (3 (4,6 %; 95 % ДИ: 0,95–12,7 %) пациентки) ($\chi^2 = 4,4$, $p < 0,05$ с поправкой Йейтса).

Увеличение степени тяжести гестоза во время родов и в послеродовом периоде наблюдалось у 4 пациенток с МС (4,4 %; 95 % ДИ: 1,2–11,0 %) и у 10 (15,2 %; 95 % ДИ: 7,5–26,1 %) родильниц без МС ($\chi^2 = 4,1$, $p < 0,05$ с поправкой Йейтса). Среди пациенток с гестозом у одной родильницы послеродовый период осложнился образованием гематомы послеоперационного шва на передней брюшной стенке.

Все дети в основной группе и группе сравнения были рождены живыми. Среднее количество баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения у новорожденных основной группы и группы сравнения статистически значимо не отличалось: 7,56 ± 0,96 и 7,65 ± 1,06 соответственно ($p > 0,05$) на 1-й минуте; 8,10 ± 0,75 и 8,29 ± 0,8 соответственно ($p > 0,05$) на 5-й минуте. В состоянии асфиксии различной степени тяжести родилось 19 (21,1 %; 95 % ДИ: 13,2–31 %) детей от матерей с МС и 11 (16,7 %; 95 % ДИ: 8,6–27,9 %) детей в группе сравнения. Из них умеренная асфиксия наблюдалась у 18 новорожденных, тяжелая асфиксия – у 1 ребенка основной группы. Среди детей, рожденных в состоянии асфиксии у матерей группы сравнения, у 10 новорожденных диагностирована умеренная асфиксия, у 1 – тяжелая асфиксия. Следует отметить, что в основной группе только у 3 детей состояние асфиксии было связано с недоношенностью,

в группе сравнения – у 8 новорожденных (ТКФ = 0,004, $p < 0,05$). В остальных случаях у пациенток с МС ведущей причиной рождения детей в состоянии асфиксии явилась декомпенсация плацентарной недостаточности.

Осложненное течение раннего неонатального периода наблюдали у 46 (51,1 %; 95 % ДИ: 40,4–61,8 %) новорожденных в группе женщин с МС и у 28 (42,4 %; 95 % ДИ: 30,3–55,2 %) младенцев в группе сравнения. У новорожденных из основной группы чаще, чем в группе сравнения, диагностировались родовые травмы (кефалогематомы, перелом ключицы) – у 10 (11,1%; 95% ДИ: 5,5–19,5 %) детей и у 1 (1,5%; 95% ДИ: 0,04–8,2%) ребенка соответственно (ТКФ = 0,03; $p < 0,05$), а также гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС) – у 18 (20,0 %; 95 % ДИ: 12,3–29,8 %) человек против 4 (6,1 %; 95 % ДИ: 1,7–14,8 %) новорожденных соответственно (ТКФ = 0,02; $p < 0,05$). Достоверных различий в распространенности неонатальной желтухи, гемолитической болезни новорожденных, инфекционно-воспалительных заболеваний среди детей, рожденных в основной группе и группе сравнения, не выявлено.

При сравнении средних значений ИМТ новорожденных установлено, что в группе детей, рожденных у женщин с МС, данный показатель выше, чем в группе сравнения (12,2 (11,6; 12,9) и 11,9 (11,1; 12,4) кг/м^2 соответственно, $p < 0,01$). Для оценки ИМТ новорожденных использовали перцентильные номограммы с учетом пола и возраста ребенка. Значения ИМТ, соответствующие показателям от 90 до 97 перцентили для данного возраста и пола, указывали на наличие избыточной массы тела, более 97 – на наличие ожирения. В группе женщин с МС риск рождения детей с избыточной массой тела был в 10 раз выше, чем в группе сравнения: 13 (14,4 %; 95 % ДИ: 7,9–23,4 %) против 1 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,04–8,2 %) (OR = 10,9; 95 % ДИ: 1,4–86,1; $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, при исследовании течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с МС выявлено, что течение беременности у пациенток с МС чаще осложнялось наличием раннего токсикоза, хронической плацентарной недостаточности, гестационного сахарного диабета. Учитывая высокий риск развития интранатальных осложнений, у пациенток с МС чаще проводили родоподготовку с индукцией родовой деятельности. Среди главных причин абдоминального родоразрешения у женщин с МС – наличие рубца на матке после кесарева сечения в предыдущих родах и длительное бесплодие в анамнезе. У пациенток с МС в родах наблюдали большую частоту развития слабости родовой деятельности, декомпенсации плацентарной недостаточности. Основным осложнением послеродового периода явилась субинволюция матки. У беременных с МС выше риск рождения детей с избыточной массой тела, родовой травмой, гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Хромылев, А. В. Метаболический синдром и беременность / А. В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3–7.

2. Catalano, P. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes / P. Catalano, S. H. de Mouzon // Intern. J. of Obesity. – 2015. – Vol. 39, N 4. – P. 642–649. DOI: 10.1038/ijo.2015.15

3. Mechanisms in endocrinology: metabolic syndrome through the female life cycle / A. Vryonidou [et al.] // Europ. J. of Endocrinology. – 2015. – Vol. 173, N 5. – P. 153–163. DOI: 10.1530/EJE-15-0275

4. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and pre-eclampsia / Y. Song [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2016. – Vol. 458. – P. 133–137. DOI: 10.1016/j.cca.2016.04.036

5. Ковалева, Ю. В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю. В. Ковалева // Артериал. гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356–370.

6. Blüher, M. From leptin to other adipokines in healh and disease: facts expectations at the beginning of the 21st century / M. Blüher, C. S. Mantzoros // Metabolism. – 2015. – Vol. 64, N 1. – P. 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016

7. Role of leptin in female reproduction / A. Pérez-Pérez [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2015. – Vol. 53, N 1. – P. 15–28. DOI: 10.1515/cclm-2014-0387

8. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения / Н. Б. Чабанова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 9–16.

9. Leptin action in normal and pathological pregnancies / A. Pérez-Pérez [et al.] // J. of Cellular and Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 22, N 2. – P. 716–727. DOI: 10.1111/jcmm.13369

10. Manthew, H. Adipose tissue and reproductive health / H. Manthew, V. D. Castracane, C. S. Mantzoros // Metabolism. – 2017. – [Art. in press]. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.006

11. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring / E. Jarvie [et al.] // Clinical Science. – 2010. – Vol. 119, N 3. – P. 123–129. DOI: 10.1042/cs20090640

12. Spradley, F. T. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms / F. T. Spradley, A. C. Palei, J. P. Granger // Amer. J. of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2015. – Vol. 309, N 11. – P. R1326–R1343. DOI: 10.1152/ajpregu.00178.2015

13. Obesity and cardiometabolic risk factors during pregnancy / S. B. M. Callegari [et al.] // Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. – 2014. – Vol. 36, N 10. – P. 449–455. DOI: 10.1590/SO100-720320140004946

14. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study / R. Gaillard [et al.] // Intern. J. of Obesity. – 2015. – Vol. 39, N 4. – P. 677–685. DOI: 10.1038/ijo.2014.175

References

1. Khromylev A. V. Metabolic syndrome and pregnancy. O*zhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism], 2014, no. 2, pp. 3–7. (in Russian).

2. Catalano P., de Mouzon S. H. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *International Journal of Obesity,* 2015, vol. 39, no. 4, pp. 642–649. DOI: 10.1038/ijo.2015.15

3. Vryonidou A., Paschou S. A., Muscogiuri G., Orio F., Goulis D. G. Mechanisms in endocrinology: metabolic syndrome through the female life cycle. *European Journal of Endocrinology*, 2015, vol. 173, no. 5, pp. 153–163. DOI: 10.1530/EJE-15-0275

4. Song Y., Gao J., Qu Y., Wang S., Wang X., Liu J. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*, 2016, vol. 458, pp. 133–137. DOI: 10.1016/j.cca.2016.04.036

5. Kovaleva Yu. V. Hormones of adipose tissue and their role in the formation of hormonal status and the pathogenesis of metabolic disorders in women. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 356–370 (in Russian).

6. Blüher M., Mantzoros C. S. From leptin to other adipokines in healh and disease: facts expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 2015, vol. 64, no. 1, pp. 131–145. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.016

7. Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Maymó J., Dueñas J. L., Varone C., Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2015, vol. 53, no. 1, pp. 15–28. DOI: 10.1515/cclm-2014-0387

8. Chabanova N. B. Mataev S. I., Vasil'kova T. N., Troshina I. A. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational disorder. O*zhirenie i metabolizm* [Obesity and Metabolism], 2017, vol. 14, no. 1, pp. 9–16 (in Russian).

9. Pérez-Pérez A., Toro A., Vilariño-García T., Maymó J., Guadix P., Dueñas J. L., Fernández-Sánchez M., Varone C., Sánchez-Margalet V. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, vol. 22, no. 2, pp. 716–727. DOI: 10.1111/jcmm.13369

10. Manthew H., Castracane V. D., Mantzoros C. S. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*, 2017, art. in press. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.006

11. Jarvie E., Hauguel-de-Mouzon S., Nelson S. M., Sattar N., Catalano P. M., Freeman D. J. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clinical Science*, 2010, vol. 119, no. 3, pp. 123–129. DOI: 10.1042/cs20090640

12. Spradley F. T., Palei A. C., Granger J. P. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2015, vol. 309, no. 11, pp. R1326– R1343. DOI: 10.1152/ajpregu.00178.2015

13. Callegari S. B. M., de Resende E. A. M. R., Neto O. B., Junior V. R., de Oliveira E. M., de Fátima Borges M. Obesity and cardiometabolic risk factors during pregnancy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2014, vol. 36, no. 10, pp. 449–455. DOI: 10.1590/SO100-720320140004946

14. Gaillard R., Steegers E. A., Franco O. H., Hofman A., Jaddoe V. W. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. The Generation R Study. *International Journal of Obesity*, 2015, vol. 39, no. 4, pp. 677–685. DOI: 10.1038/ijo.2014.175

Информация об авторах

Захарко Анна Юрьевна – врач акушер-гинеколог. Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ул. Ильича, 290, 246040, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: annazakharko@tut.by.

Митьковская Наталья Павловна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Доронина Ольга Константиновна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olga-kulaga@yandex.ru.

Information about the authors

Anna Y. Zakharko – obstetrician-gynecologist. Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology (290, Iliich Str., 246040, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: annazakharko@tut.by.

Natalya P. Mitkovskaya – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mitkovskaya1@mail.ru.

Olga K. Doronina – D. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olga-kulaga@yandex.ru.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.61:616.611]:616.16-018-053.8
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-160-169

Поступила в редакцию 15.11.2017
Received 15.11.2017

М. В. Дмитриева[1], Т. А. Летковская[2], К. С. Комиссаров[3]

[1]Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Республика Беларусь
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[3]Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

IGA НЕФРОПАТИЯ С ЭКСТРАКАПИЛЛЯРНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ В КЛУБОЧКАХ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ

Аннотация. Развитие экстракапиллярной пролиферации (ЭП) в клубочках почек при IgA нефропатии (IgAН) является одним из неблагоприятных прогностических признаков, способствующих в ряде случаев быстрому прогрессированию почечной недостаточности.

Цель исследования – оценить влияние ЭП и степени ее выраженности на клинико-морфологические показатели и прогноз при IgAН.

Проанализировано 206 случаев IgAН, диагностированных с помощью нефробиопсии с использованием световой и люминесцентной микроскопии, согласно Оксфордской классификации. Количественная оценка полулуний проведена путем вычисления процента поврежденных клубочков и индекса. Выявленная в 64 (31,1 %) случаях ЭП была связана с более частыми депозитами IgA и C3 в клубочковых базальных мембранах. В большинстве (59,4 %) случаев ЭП затрагивала менее четверти клубочков, в то время как поражение более половины гломерул имело место только в единичных (6,3 %) случаях. Клинические проявления случаев IgAН с полулуниями в подавляющем большинстве (71,9 %) случаев характеризовались нефритическим синдромом, в единичных (3,1 %) – быстро прогрессирующим течением, не ассоциированным с наличием более половины клубочков с ЭП в биоптате. ЭП в клубочках у каждого четвертого пациента проявлялась изолированным мочевым синдромом. Индекс полулуний 0,75 и выше был ассоциирован с нарушением функции почек, артериальной гипертензией и большей выраженностью склеротических изменений клубочков и интерстиция. Прогрессирование IgAН с ЭП в виде снижения скорости клубочковой фильтрации на 50 % либо начала диализотерапии наблюдалось в 12,5 % случаев и сочеталось с высоким уровнем протеинурии и выраженным интерстициальным фиброзом в нефробиоптате. Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение 1 года в 87 % случаев, в течение 3 лет – в 84, в течение 5 лет – в 67 %.

Ключевые слова: IgA нефропатия, нефробиопсия, полулуния, клинико-морфологические сопоставления

Для цитирования: Дмитриева, М. В. IgA нефропатия с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек у взрослых / М. В. Дмитриева, Т. А. Летковская, К. С. Комиссаров // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 160–169. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-160-169

M. V. Dmitrieva[1], T. A. Letkovskaya[2], K. S. Komissarov[3]

[1]City Clinical Pathologyc Bureau, Minsk, Republic of Belarus
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[3]Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

IGA NEPHROPATHY WITH GLOMERULAR EXTRACAPILLARY PROLIFERATION IN ADULTS

Abstract. Glomerular extracapillary proliferation in IgA nephropathy is one of the unfavorable prognostic signs that in some cases, contributes to a rapid progression of the renal failure.

The aim of the study was to assess the effect of extracapillary proliferation and its degree on clinical and morphological parameters and the prognosis of IgA nephropathy.

Two hundred and six cases of IgA nephropathy diagnosed on kidney biopsy with light and luminescence microscopy using the Oxford classification were analyzed. Quantitative evaluation of the crescents was done by calculating their percentage and crescent score. Extracapillary proliferation was detected in 64 cases (31.1 %) and was associated with more frequent deposits of IgA and C3 in the glomerular basal membranes. In most cases (59.4 %), extracapillary proliferation affects less than a quarter of the glomeruli, while more than half of the glomerulus lesions develops only in single cases (6.3 %). Clinical manifestations of cases of IgA nephropathy with crescents were overwhelmingly characterized by nephritic syndrome (71.9 %) in single cases (3.1 %) there was a rapidly progressive lesion, not associated with the presence of more than half of crescentic glomeruli in the biopsy. Glomerular extracapillary proliferation in every fourth patient was accompanied by isolated urinary abnormalities. The crescent score of 0.75 and more, associated with impaired renal function, revealed more frequently hypertension and more pronounced sclerotic glomerular and interstitial changes. The progression of IgA

© Дмитриева М. В., Летковская Т. А., Комиссаров К. С., 2018

nephropathy with extracapillary proliferation in the form of reduction in glomerular filtration rate by 50 % or the onset of dialysis (12.5 %) was combined with a high level of proteinuria and marked interstitial fibrosis in the biopsy. The kidney function survival analysis revealed a one-year survival in 87 %, 3 years – in 84 and 5 years – in 67 % of cases.

Keywords: IgA nephropathy, kidney biopsy, crescents, clinical and morphological comparisons

For citation: Dmitrieva M. V., Letkovskaya T. A., Komissarov K. S. IGA nephropathy with glomerular extracapillary proliferation in adults. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series,* 2018, vol. 15, no. 2, pp. 160–169 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-160-169

Введение. IgA нефропатия (IgAH) – наиболее частая форма гломерулонефрита (ГН) в мире, которая превалирует во всех этнических группах, а в странах с наибольшей распространенностью составляет до половины новых случаев ГН и до 40 % среди причин терминальной почечной недостаточности [1]. Описанное около 50 лет назад Berger и Hinglais заболевание характеризуется многообразием клинических и морфологических проявлений. Первые гистологические классификации IgAH (Lee, 1982; Haas, 1997) были основаны на выявлении определенных морфологических признаков, однако без акцента на их прогностическую значимость, что в последующем было учтено в Оксфордской классификации 2009 г. [2]. Авторами выделено четыре гистологических показателя, указывающих на прогноз: «M» (мезангиальная пролиферация), «E» (эндотелиальная пролиферация), «S» (сегментарный гломерулосклероз), «T» (тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз). Несмотря на то что оценка полулуний не вошла в данную схему, в дальнейшем был проведен ряд исследований, показавших, что характеристика ЭП все же имеет прогностическое значение [3, 4]. В связи с этим оценка показателя «C» (crescents – полулуния) на сегодняшний день рекомендуется дополнительно к MEST [5].

Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) в клубочках при IgAH наблюдается примерно в трети биопсий [6], при этом наличие клеточных полулуний наряду с эндокапиллярной пролиферацией и кариорексисом ассоциированы с худшим прогнозом и часто не коррелируют с клиническими факторами риска [7]. В соответствии с дополненной Оксфордской классификацией [5] по влиянию на прогноз выделяют две степени показателя «C» – C1, когда полулуния наблюдаются менее чем в 25 % клубочков (повышенный риск неблагоприятного исхода без иммуносупрессивной терапии), и C2, когда полулуния встречаются в 25 % клубочков и более (высок риск прогрессирования даже на фоне иммуносупрессии).

Следует отметить, что большинство исследований ГН с ЭП посвящено изучению именно форм с наличием полулуний более чем в 50 % клубочков, относящихся к истинно экстракапиллярным (полулунным) ГН, и относительно мало публикаций, касающихся оценки прогностической значимости ЭП в меньшем количестве клубочков. Несмотря на то что развитие ЭП более чем в 50 % клубочков при данной патологии встречается крайне редко (около 1 % случаев) [6], было показало, что у 40 % пациентов с IgAH и наличием ЭП как минимум в 10 % клубочков в течение 3 лет наступает терминальная стадия поражения почек [8]. Для количественной оценки ЭП традиционно подсчитывается процент пораженных клубочков, однако группой авторов Оксфордской классификации 2009 г. было предложено применение индекса полулуний (ИП), наиболее точно отражающего сочетание количества пораженных клубочков и степень вовлеченности каждого из них, что и было использовано в данной работе.

Цель исследования – оценить влияние экстракапиллярной пролиферации и степени ее выраженности в почечных клубочках на клинико-морфологические показатели, а также на прогноз при IgAH.

Материалы и методы исследования. Из исследованных в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска в 2011–2015 гг. 694 нефробиопатов нативных почек взрослых пациентов ретроспективно отобрано 206 (29,7 %), в которых с помощью световой и иммунофлуоресцентной (ИФ) микроскопии подтвержден диагноз IgAH (доминантное и кодоминантное свечение иммуноглобулинов класса А в мезангиальных зонах клубочков). Образцы ткани почки, фиксированные в 10 %-ном растворе забуференного формалина, проводили через серию спиртов, заливали в парафин и делали срезы толщиной до 2–3 мк. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Проведено прямое ИФ исследование с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M,

компонентами комплемента C3c и C1q, фибриногеном, κ (каппа) и λ (лямбда) компонентами легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako, Denmark), интенсивность свечения определяли полуколичественно (от 0 до 3+). Морфологический диагноз включал оценку показателей MEST согласно Оксфордской классификации 2009 г. с дополнительной оценкой критерия «С». ЭП характеризовалась наличием двух и более слоев клеток в полости капсулы Шумлянского–Боумена. В исследование включены случаи с любым количеством клубочков с полулуниями в биоптате, любым размером и любой характеристикой полулуний (клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные). Индекс полулуний рассчитывали с учетом количества гломерул с полулуниями и степени вовлечения окружности капсулы каждого клубочка [5]. Каждому клубочку присваивали балл в соответствии с процентом ЭП по длине окружности: 1 – менее 10 %, 2 – ≥10–<25 %, 3 – ≥25–<50 % и 4 – ≥50 %. Затем баллы суммировали и результат делили на количество клубочков без склерозирования в биоптате.

Клинические данные получены из биопсийных карт и историй болезни. Выделены основные клинические синдромы почечного повреждения: изолированный мочевой синдром (ИМС) (протеинурия менее 1 г/сут и микрогематурия); нефротический (НС) (протеинурия более 3 г/сут, гипоальбуминемия, отеки); нефритический (изменения в моче с преобладанием гематурии, протеинурия от 1 до 3 г/сут, артериальная гипертензия (АГ)); синдром быстро прогрессирующего течения (БПТ) (снижение скорости клубочковой фильтрации на 50 % каждые 3 мес. в сочетании с мочевым синдромом) [9]. За конечные точки наблюдения были взяты время наступления диализа и снижение почечной функции на 50 % от исходного уровня за период наблюдения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ Excel 2010 (с надстройкой AtteStat) и Statistica 10.0 для непараметрических данных и проведением сравнений по количественному (Манна–Уитни) и качественному бинарному (χ^2 и двусторонний вариант точного критерия Фишера) признакам. Для сравнения клинических и морфологических показателей в зависимости от процента клубочков с полулуниями выполнен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Проведен ROC-анализ для выявления точки отсечения по индексу полулуний (критерием исключения явилось наличие менее 8 клубочков в биоптате, $n = 25$) с последующим сопоставлением групп по клиническим и морфологическим параметрам в зависимости от точки разделения по ИП. Кумулятивную выживаемость функции почек определяли с помощью анализа Каплана–Майера.

Результаты и их обсуждение. IgAH – наиболее частая патология среди проанализированных нефробиопсий нативных почек, что соотносится с данными регистров Восточной Европы [1]. Полулуния в клубочках наблюдались в 64 (31,1 %) случаях. Распределение пациентов по полу и возрасту в зависимости от ЭП в клубочках представлено в табл. 1. В обеих группах численность мужчин была выше в 2 раза, статистически значимых различий по полу и возрасту не выявлено ($p = 0{,}780$ и $p = 0{,}398$ соответственно).

Таблица 1. **Распределение пациентов по полу и возрасту**

Table 1. **Distribution of patients by sex and age**

Признак		IgA нефропатия ($n = 206$)		Стат. достоверность различий
		без ЭП ($n = 142$)	с ЭП ($n = 64$)	
Соотношение м/ж (абс.)		2,1:1 (96/46)	1,9:1 (42/22)	$\chi^2 = 0{,}08$, $p = 0{,}780$
Возраст, лет	амплитуда	18–73	18–61	$U = 4209{,}0$; $p = 0{,}398$
	Me (25 %–75 %)	31 (25–39)	32 (25–41)	

Удельный вес клубочков с ЭП (процентное соотношение) в биопсиях распределен неравномерно (рис. 1), при этом большинство пациентов (38 (59,4 %)) имели полулуния менее чем в 25 % клубочков. Развитие полулуний в 50 % клубочков и более наблюдалось в 4 (6,25 %) случаях. Медиана показателей (Me (25 %–75 %)) по проценту полулуний составила 16,7 (10,0–28,6), по ИП – 0,5 (0,25–0,89).

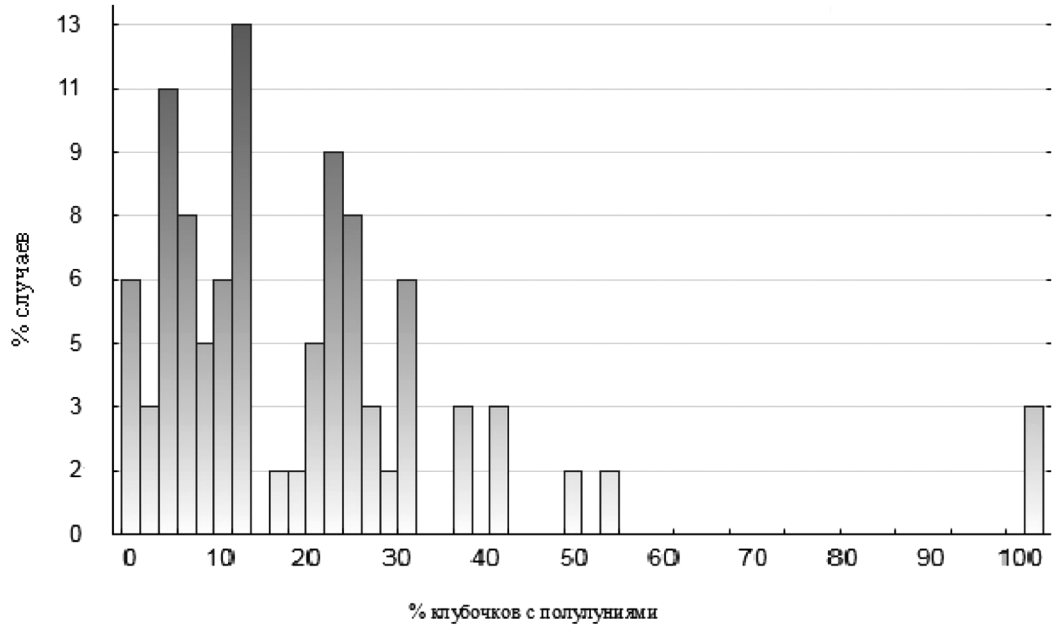


Рис. 1. Распределение процента клубочков с полулуниями в биопсиях
Fig. 1. Distribution of the percentage of glomeruli with crescents in biopsies

Гистологическим субстратом IgAH является расширение мезангиального матрикса с различной степенью мезангиальной пролиферации (мезангиопролиферативный паттерн): от слабой фокальной сегментарной до диффузной глобальной, что было выявлено во всех случаях. Среди непостоянных признаков наблюдались пролиферация эндотелиальных клеток, ЭП, сегментарный гломерулосклероз (СГС) (рис. 2), неравномерное утолщение базальных мембран клубочков и склероз стромы с тубулярной атрофией, большинство из которых имеют прогностическое значение для функции почек.

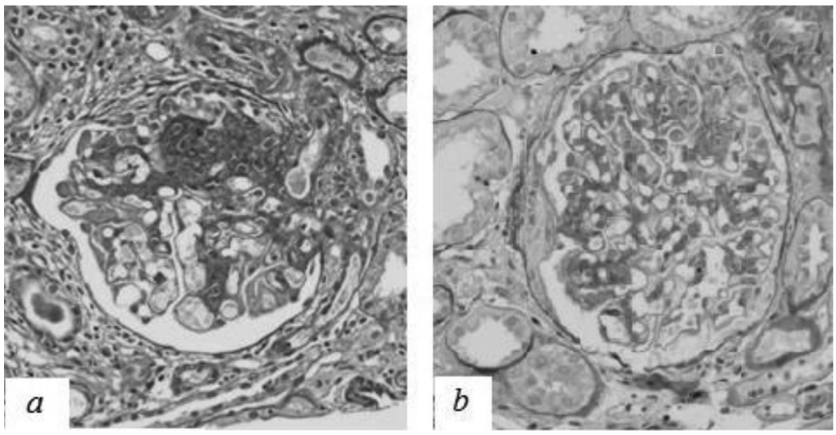


Рис. 2. Гистологическая характеристика IgAH: *a* – расширение мезангиального матрикса с пролиферацией мезангиальных клеток, сегментарный склероз; *b* – фиброзно-клеточное полулуние, пролиферация эндотелиальных клеток (реактив Шиффа). ×200

Fig. 2. Histological characteristics of IgAN: *a* – expansion of mesangial matrix with mesangial cell proliferation, segmental sclerosis; *b* – fibro-cellular crescent, endothelial cell proliferation (PAS). ×200

При ИФ исследовании диагностическим критерием заболевания служит доминантное/кодоминантное свечение IgA нежногранулярной структуры в мезагиальных зонах (МЗ) клубочков, причем в ряде случаев не во всех клубочках. Депозиты иммунных комплексов выявляются также парамезангиально (в области примыкания базальной мембраны к мезангиальному матриксу) и в гломерулярных базальных мембранах (БМ) (рис. 3).

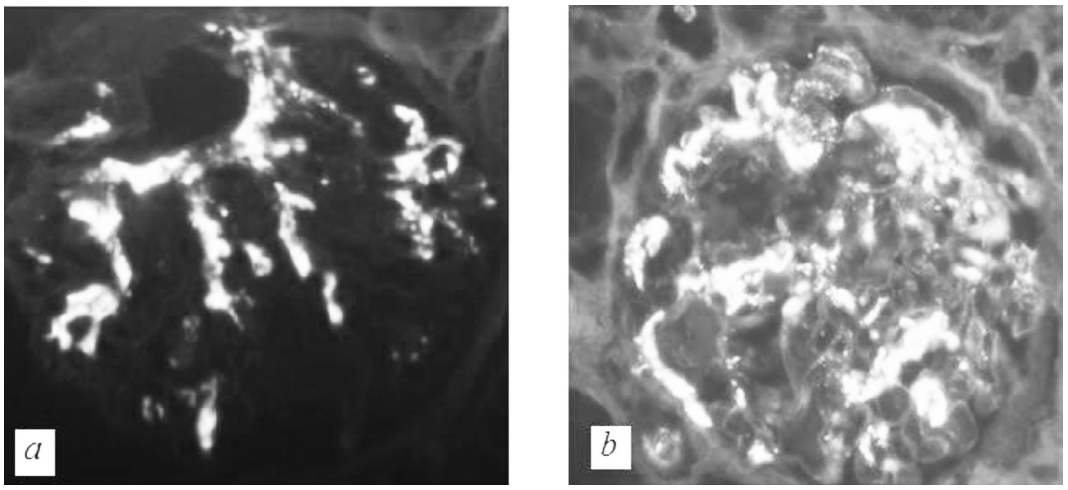


Рис. 3. ИФ свечение иммуноглобулинов класса А: *a* – в зонах мезангия (×200); *b* – в мезангии и базальных мембранах клубочка (×400)

Fig. 3. IF staining of IgA: *a* – in mesangium (×200); *b* – in mesangium and glomerular basal membranes (×400)

Известно, что при иммунокомплексных формах ГН, к которым относится и IgAH, формирование полулуний ассоциировано с отложениями иммунных комплексов в БМ клубочков, в частности с субэндотелиальной их фиксацией, способствующей взаимодействию с гуморальными и клеточными медиаторными системами крови и вызывающей повреждение гломерулярной капиллярной стенки [9]. Поскольку наличие IgA в МЗ клубочков является диагностическим критерием заболевания и наблюдается во всех случаях, в группах с полулуниями и без полулуний исследована частота экспрессии IgA в БМ, а IgG, IgM и C3c – в МЗ и БМ клубочков (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о наличии связи ЭП с депозитами IgA и C3c в БМ клубочков ($\chi^2 = 10{,}36$, $p = 0{,}001$ и $\chi^2 = 4{,}54$, $p = 0{,}033$ соответственно).

Т а б л и ц а 2. **Соотношение отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента в МЗ и БМ клубочков в зависимости от ЭП, абс. (%)**

T a b l e 2. **Ratio of immunoglobulin and complement components in mesangium and glomerular basal membrane depending on extracapillary proliferation, abs. (%)**

Маркер	IgA нефропатия		Стат. достоверность различий
	без ЭП ($n = 142$)	с ЭП ($n = 64$)	
IgA в БМ	61 (43,0)	43 (67,2)	$\chi^2 = 10{,}36$, $p = 0{,}0013$
IgG в МЗ	66 (46,5)	27 (42,2)	$\chi^2 = 0{,}43$, $p = 0{,}510$
IgG в БМ	25 (17,6)	16 (25,0)	$\chi^2 = 1{,}40$, $p = 0{,}238$
IgM в МЗ	113 (79,6)	51 (79,7)	$\chi^2 = 0{,}09$, $p = 0{,}769$
IgM в БМ	33 (23,2)	22 (34,4)	$\chi^2 = 3{,}39$, $p = 0{,}066$
C3c в МЗ	125 (88,0)	58 (90,6)	$\chi^2 = 0{,}09$, $p = 0{,}770$
C3c в БМ	42 (29,6)	29 (45,3)	$\chi^2 = 4{,}54$, $p = 0{,}033$

С учетом новой Оксфордской классификации, включающей в качестве прогностического фактора оценку ЭП в клубочках [5], нами изучен вопрос, различаются ли группы с наличием ЭП и без ЭП по показателям MEST. В результате получены данные о статистически значимых различиях только по показателю «S» ($\chi^2 = 13{,}31$, $p = 0{,}0003$), что свидетельствует об ассоциации ЭП в клубочках лишь с наличием СГС в нефробиоптатах (табл. 3).

Проведен также поиск клинических и морфологических ассоциаций при развитии полулуний в клубочках (табл. 4). Выбранные для анализа показатели в ряде публикаций оценены как клинические и морфологические предикторы неблагоприятного прогноза для функции почек

Т а б л и ц а 3. **Распределение случаев IgAH в зависимости от ЭП по показателям MEST, абс. (%)**

T a b l e 3. **Distribution of cases of IgAN versus extracapillary proliferation according to MEST, abs. (%)**

Показатель	IgA нефропатия		Стат. достоверность различий
	без ЭП (n = 142)	с ЭП (n = 64)	
M1	50 (35,2)	29 (45,3)	$\chi^2 = 1{,}90$, $p = 0{,}168$
E1	29 (20,4)	18 (28,1)	$\chi^2 = 1{,}49$, $p = 0{,}223$
S1	83 (58,5)	54 (84,4)	$\chi^2 = 13{,}31$, $p = 0{,}0003$
T1/2	47 (33,1)	29 (45,3)	$\chi^2 = 2{,}83$, $p = 0{,}093$

Т а б л и ц а 4. **Распределение клинических и морфологических показателей в зависимости от экстракапиллярной пролиферации в клубочках**

T a b l e 4. **Distribution of clinical and morphological parameters depending on extracapillary proliferation in glomeruli**

Признак	IgA нефропатия		Стат. достоверность различий
	без ЭП (n = 142)	с ЭП (n = 64)	
Нефритический синдром, абс. (%)	7 (4,9)	8 (12,5)	$\chi^2 = 3{,}74$, $p = 0{,}053$
Артериальная гипертензия, абс. (%)	64 (45,1)	40 (62,5)	$\chi^2 = 5{,}36$, $p = 0{,}021$
Протеинурия, г/л (Me (25 %–75 %))	0,7 (0,35–1,39)	1,4 (0,81–2,6)	$U = 2616{,}5$, $p = 0{,}000$
Мочевина, ммоль/л (Me (25 %–75 %))	5,64 (4,61–6,8)	5,65 (5,0–8,1)	$U = 4147{,}5$, $p = 0{,}317$
Креатинин, ммоль/л (Me (25 %–75 %))	0,09 (0,08–0,13)	0,105 (0,08–0,14)	$U = 3986{,}0$, $p = 0{,}182$
Нарушение функции, абс. (%)	26 (18,3)	16 (25,0)	$\chi^2 = 1{,}22$, $p = 0{,}270$
ГГС, % (Me (25 %–75 %))	6,9 (0–20,0)	10,55 (0–23,6)	$U = 3986{,}0$, $p = 0{,}159$
СГС, % (Me (25 %–75 %))	7,1 (0,0–20,0)	20,0 (7,6–40,8)	$U = 2975{,}0$, $p = 0{,}000$
Эндотелиальная пролиферация, абс. (%)	29 (20,4)	18 (28,1)	$\chi^2 = 1{,}49$, $p = 0{,}223$
Склероз стромы, % (Me (25 %–75 %))	10,0 (5,0–30,0)	20,0 (10,0–32,5)	$U = 3679{,}0$, $p = 0{,}029$

и для жизни пациентов [10, 11]. В исследуемых группах выявлены достоверные различия по уровню протеинурии ($p = 0{,}000$), частоте развития АГ ($p = 0{,}021$), а также по процентам СГС ($p = 0{,}000$) и склерозу стромы ($p = 0{,}029$). В клинической картине одинаково часто развивался НС, не получено различий по уровням мочевины, креатинина, нарушению функции почек к моменту проведения нефробиопсии, эндотелиальной пролиферации и проценту глобального гломерулосклероза (ГГС) ($p < 0{,}05$).

ЭП в клубочках не имеет специфических клинико-лабораторных проявлений и может сочетаться с различными гистологическими признаками, характеризующими как пролиферативную активность, так и склеротические изменения паренхимы. Клиническая картина ГН с ЭП весьма вариабельна и далеко не всегда зависит от процента пораженных клубочков в биоптате. Клиника нефритического синдрома наблюдалась у 46 (71,9 %) пациентов, ИМС – у 16 (25 %), БПТ – у 2 (3,1 %).

При сравнении пациентов групп «С1» и «С2» (ЭП < 25 % и ЭП ≥ 25 % клубочков) первая группа оказалась наиболее многочисленной (38 (59,4 %) случаев), а из 26 пациентов второй группы только 4 (6,25 %) имели полулуния более чем в половине клубочков. Развитие нефритического и нефротического синдромов наблюдалось одинаково часто ($p = 0{,}065$ и $p = 0{,}899$ соответственно). ИМС достоверно чаще ассоциирован с группой «С1» ($p = 0{,}008$). Из 4 пациентов с ЭП в половине и более клубочков у 3 выявлен нефритический синдром, у 1 – острая почечная недостаточность. С другой стороны, БПТ наблюдалось лишь у 2 пациентов в группе «С2» при наличии полулуний в 25 и 33,3 % клубочков (ИП = 0,88 и ИП = 1,0 соответственно) ($p = 0{,}000$).

В дальнейшем был проведен более углубленный анализ случаев IgAH с ЭП с разделением на подгруппы в зависимости от процента клубочков с полулуниями в нефробиоптатах (табл. 5).

Результаты исследования показали, что достоверные различия по прогностическим признакам (креатинин (p = 0,002) и процент склероза стромы (p = 0,039)) наблюдались между группами I и IV, где последняя была крайне малочисленной. В то же время различия между I и III группами по такому показателю, как СГС (%), также не имели существенной практической значимости (p = 0,006).

Т а б л и ц а 5. **Характеристика клинических и морфологических параметров в зависимости от процента клубочков с ЭП, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 5. **Characteristic of clinical and morphological parameters depending on the percentage of glomeruli with extracapillary proliferation, Me (25 %–75 %)**

Клинические и морфологические показатели	Процент клубочков с полулуниями в биоптате				Стат. достоверность различий (Kruskal–Wallis)
	<10 (группа I, n = 14)	10–24,9 (группа II, n = 24)	25–49,9 (группа III, n = 22)	≥50 (группа IV, n = 4)	
Протеинурия	0,9 (0,75–2,03)	1,4 (0,8–2,2)	1,7 (1,2–3,1)	2,7 (1,7–3,6)	0,171
Мочевина	5,26 (4,3–6,6)	5,4 (5,1–6,6)	5,8 (5,1–9,3)	10,5 (6,8–24,0)	0,060
Креатинин	0,098 (0,08–0,12)	0,10 (0,08–0,13)	0,13 (0,09–0,16)	0,35 (0,12–0,65)*	0,043
ГГС, %	4,15 (0,0–8,3)	13,8 (0,0–21,1)	12,5 (6,7–33,3)	28,6 (3,6–59,6)	0,075
СГС, %	7,6 (5,0–12,5)	16,3 (5,2–37,5)	33,5 (21,4–50,0)**	19,3 (0,0–44,3)	0,0006
Склероз стромы, %	10,0 (10,0–20,0)	12,5 (5,0–30,0)	22,5 (15,0–35,0)	47,5 (25,0–65,0)***	0,018

П р и м е ч а н и е. * – $p_{I–IV}$ = 0,002; ** – $p_{I–III}$ = 0,006; *** – $p_{I–IV}$ = 0,039.

Динамическое наблюдение проведено в 32 (50 %) случаях за период от 1 до 67 мес. (Me 14,0 (5,0–35,0)). Прогрессирование заболевания отмечалось у 4 (12,5 %) пациентов – по 2 случая в группах «С1» и «С2» (ИП = 0,7 (0,42–2,08)). Трем пациентам потребовалась диализотерапия, причем одному из них выполнена трансплантация почки. У одной пациентки через 51 мес. выявлено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 50 %. У всех пациентов с прогрессированием почечной недостаточности наблюдалась клиника нефритического синдрома с высоким уровнем протеинурии (Me (25 %–75 %) – 2,85 (2,76–3,03) г/л), а гистологически – выраженный склероз паренхимы в нефробиоптате (50 % и более). Летальных исходов не наблюдалось. Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение 1 года в 87 % случаев, в течение 3 лет – в 84, в течение 5 лет – в 67 %.

Поскольку ни клиническая картина, ни процент клубочков с ЭП, ни наблюдение в динамике не подтверждают в большинстве случаев IgAH с ЭП четких ассоциаций с прогностическими факторами, нами проведен анализ клинико-морфологических показателей в зависимости от ИП. Анализ ИП в связи с клиническими и гистологическими показателями показал, что значение ≥0,75 обладает предиктивной значимостью по отношению к нарушению функции почек (рис. 4)

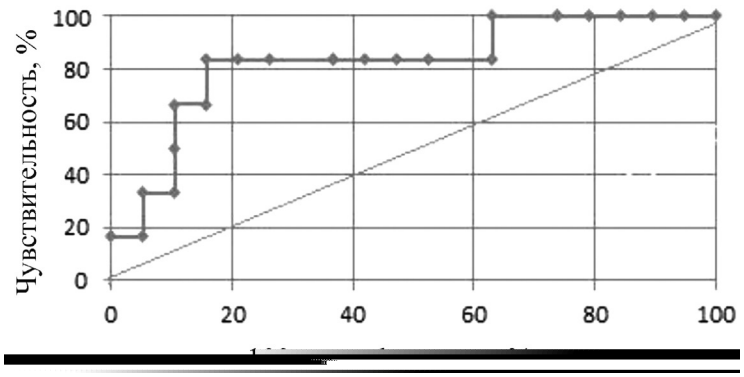


Рис. 4. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при прогнозировании нарушения функции почек в зависимости от значений ИП

Fig. 4. The ratio of sensitivity and specificity (ROC-curve) in predicting the deterioration of kidney function, depending on crescent score

(чувствительность – 83,3 %, специфичность – 84,2 %, оптимальный порог – 0,75, AUC = 0,825, SE (AUC) = 0,112, SE (0,5) = 0,138, Z = 1,83, p = 0,034, 95 % ДИ – 0,61–1,00).

С учетом полученной точки отсечения по ИП проведено сравнение двух групп пациентов по предиктивным клиническим и гистологическим признакам, по итогам которого получены достоверные различия по частоте развития АГ, а также по проценту склеротических изменений клубочков и стромы (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. **Сравнение групп в зависимости от индекса полулуний по клиническим и гистологическим показателям, Me (25 %–75 %)**

T a b l e 6. **Comparison of crescent score groups according to clinical and histological parameters, Me (25 %–75 %)**

Признак	К-во пациентов		Стат. достоверность различий
	с ИП < 0,75 (n = 37)	с ИП ≥ 0,75 (n = 24)	
Протеинурия	1,29 (0,8–1,96)	1,7 (1,017–3,325)	U = 347,5, p = 0,156
АГ	18 (48,6 %)	20 (83,3 %)	χ^2 = 7,46, p = 0,006
Эндотелиальная пролиферация	10 (27,0 %)	5 (20,8 %)	χ^2 = 0,3, p = 0,583
ГГС, %	5,9 (0,00–16,7)	15,75 (6,7–36,05)	U = 285,5, p = 0,010
СГС, %	11,8 (5,9–23,8)	38,0 (18,8–50,0)	U = 254,5, p = 0,005
Склероз стромы, %	10 (5–25)	22,5 (17,5–40,0)	U = 243,5, p = 0,003

Наличие ЭП в клубочках совместно с преобладанием депозитов иммуноглобулинов класса А в МЗ не исключает сочетания двух заболеваний: IgAH и васкулита, ассоциированного с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (АНЦА), что требует исследования сыворотки крови на наличие АНЦА. Исследование АНЦА выполнено в 11 случаях, из которых лишь в 1 выявлен положительный результат, что потребовало исключения АНЦА ассоциированного васкулита.

Выводы

1. Морфологическое исследование нефробиоптатов взрослых пациентов с использованием световой и иммунофлуоресцентной микроскопии позволило установить диагноз IgA нефропатии в 29,7 % случаев, из которых в 31,1 % наблюдалась ЭП в клубочках. В большинстве (59,4 %) случаев ЭП затрагивала менее 25 % клубочков, в то время как поражение более половины гломерул наблюдалось только в 6,3 % случаев.

2. Результаты иммунофлуоресцентного исследования нефробиоптатов выявили достоверную ассоциацию между развитием ЭП в клубочках и отложениями IgA (χ^2 = 10,36, p = 0,001) и компонента комплемента C3c (χ^2 = 4,54, p = 0,033) в гломерулярных базальных мембранах. Из показателей MEST с полулуниями было связано наличие сегментарного гломерулосклероза (χ^2 = 13,31, p = 0,0003), а также более высокий его процент (U = 2975,0, p = 0,000) и процент склероза стромы (U = 3679,0, p = 0,029).

3. При развитии ЭП в клубочках у пациентов были выше показатели протеинурии (U = 2616,5, p = 0,000), чаще развивалась АГ (χ^2 = 5,36, p = 0,021). Независимо от удельного веса клубочков с ЭП в биоптате, у большинства пациентов развивался нефритический синдром. Наличие полулуний в каждом четвертом случае сопровождалось клинической картиной изолированного мочевого синдрома, что ассоциировано с полулуниями менее чем в 25 % клубочков (p = 0,008). С другой стороны, тяжелая клиника в виде быстро прогрессирующего течения и развитие ЭП в половине клубочков и более выявлялись крайне редко (3,1 и 6,3 % соответственно) и не сочетались между собой.

4. Нарушение функции почек при IgA нефропатии связано с индексами полулуний 0,75 и выше, что соотносилось с достоверными различиями по частоте развития АГ (χ^2 = 7,46, p = 0,006), а также с процентом склеротических изменений в клубочках (U = 285,5, p = 0,010 и U = 254,5, p = 0,005 для ГГС и СГС соответственно) и строме (U = 243,5, p = 0,003). Прогрессирование IgAH с ЭП в виде снижения СКФ на 50 % либо начала диализотерапии наблюдалось в 12,5 % случаев.

Анализ показателя выживаемости продемонстрировал сохранение функции почек в течение 1 года в 87 % случаев, в течение 3 лет – в 84, в течение 5 лет – в 67 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Silva's diagnostic renal pathology / ed. : X. J. Zhou [et al.]. – 2nd ed. – Cambridge : Cambridge Univ. Press, 2009. – 624 p.

2. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility / I. S. D. Roberts [et al.] // Kidney Intern. – 2009. – Vol. 76, N 5. – P. 546–556. DOI: 10.1038/ki.2009.168

3. Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis / J. Lv [et al.] // Amer. J. of Kidney Diseases. – 2013. – Vol. 62, N 5. – P. 891–899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021

4. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy / M. Haas [et al.] // J. of Amer. Society of Nephrology. – 2016. – Vol. 28, N 2. – P. 691–701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433

5. The Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group / H. Trimarchi [et al.] // Kidney Intern. – 2017. – Vol. 91, N 5. – P. 1014–1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003

6. Roberts, I. S. Pathology of IgA nephropathy / I. S. Roberts // Nature Reviews Nephrology. – 2014. – Vol. 10, N 8. – P. 445–454. DOI: 10.1038/nrneph.2014.92

7. Tumlin, J. A. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options / J. A. Tumlin, M. P. Madaio, R. Hennigar // Clinical J. of the Amer. Society of Nephrology. – 2007. – Vol. 2, N 5. – P. 1054–1061. DOI: 10.2215/CJN.04351206

8. Tumlin, J. A. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy / J. A. Tumlin, R. Hennigar // Seminars in Nephrology. – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 256–268. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.006

9. Haas, M. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis / M. Haas // Heptinstall's pathology of the kidney / J. C. Jennette [et al.]. – 6th ed. – Philadelphia, 2007. – P. 423–486.

10. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population / W. Le [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 1479–1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527

11. Barbour, S. J. Risk stratification of patients with IgA nephropathy / S. J. Barbour, H. N. Reich // Amer. J. of Kidney Diseases. – 2012. – Vol. 59, N 6. – P. 865–873. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.02.326

References

1. Zhou X. J., Laszik Z., Nadasdy T., D'Agati V. D., Silva F. G. (eds.). *Silva's diagnostic renal pathology.* 2nd ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2009. 624 p.

2. Roberts I. S. D., Cook H. T., Troyanov S., Alpers C. E., Amore A., Barratt J., Berthoux F., Bonsib S., Bruijn J. A., Cattran D. C., Coppo R., D'Agati V., D'Amico G., Emancipator S., Emma F., Feehally J., Ferrario F., Fervenza F. C., Florquin S., Fogo A., Geddes C. C., Groene H.-J., Haas M., Herzenberg A. M., Hill P. A., Hogg R. J., Hsu S. I., Jennette J. C., Joh K., Julian B. A., Kawamura T., Lai F. M., Li L.-S., Li P. K. T., Liu Z.-H., Mackinnon B., Mezzano S., Schena F. P., Tomino Y., Walker P. D., Wang H., Weening J. J., Yoshikawa N., Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney International*, 2009, vol. 76, no. 5, pp. 546–556. DOI: 10.1038/ki.2009.168

3. Lv J., Shi S., Xu D., Zhang H., Troyanov S., Cattran D. C., Wang H. Evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Disease*, 2013, vol. 62, no. 5, pp. 891–899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021

4. Haas M., Verhave J. C., Liu Z. H., Alpers C. E., Barratt J., Becker J. U., Cattran D., Cook H. T., Coppo R., Feehally J., Pani A., Perkowska-Ptasinska A., Roberts I. S., Soares M. F., Trimarchi H., Wang S., Yuzawa Y., Zhang H., Troyanov S., Katafuchi R. A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy. *Journal* of *American Society of Nephrology*, 2016, vol. 28, no. 2, pp. 691–701. DOI: 10.1681/ASN.2016040433

5. Trimarchi H., Barratt J., Cattran D. C., Cook H. T., Coppo R., Haas M., Liu Z.-H., Roberts I. S. D., Yuzawa Y., Zhang H., Feehally J. The Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney International*, 2017, vol. 91, no. 5, pp. 1014–1021. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003

6. Roberts I. S. D. Pathology of IgA nephropathy. *Nature Reviews Nephrology,* 2014, vol. 10, no. 8, pp. 445–454. DOI: 10.1038/nrneph.2014.92

7. Tumlin J. A., Madaio M. P., Hennigar R. Idiopathic IgA nephropathy: pathogenesis, histopathology, and therapeutic options *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2007, vol. 2, no. 5, pp. 1054–1061. DOI: 10.2215/CJN.04351206

8. Tumlin J. A., Hennigar R. Clinical presentation, natural history, and treatment of crescentic proliferative IgA nephropathy. *Seminars in Nephrology*, 2006, vol. 24, no. 3, pp. 256–268. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.01.006

9. Haas M. *IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. Heptinstall's pathology of the kidney.* 6th ed. Philadelphia, 2007, pp. 423–486.

10. Le W., Liang S., Hu Y., Deng K, Bao H., Zeng C., Liu Z. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrology Dialisis Transplantation*, 2012, vol. 27, no. 4, pp. 1479–1485. DOI: 10.1093/ndt/gfr527

11. Barbour S. J., Reich H. N. Risk stratification of patients with IgA nephropathy. *American Journal of Kidney Disease*, 2012, vol. 59, no. 6, pp. 865–873. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.02.326

Информация об авторах

Дмитриева Маргарита Владимировна – врач-патологоанатом. Городское клиническое патологоанатомическое бюро (ул. Семашко, 8/8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mvdmitrieva@inbox.ru.

Летковская Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: taletkovskaya@mail.ru.

Комиссаров Кирилл Сергеевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kirill_ka@tut.by.

Information about the authors

Margarita V. Dmitrieva – Pathologist. City Clinical Pathology Bureau (8/8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mvdmitrieva@inbox.ru.

Tatyana A. Letkovskaya – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: taletkovskaya@mail.ru.

Kirill S. Komissarov – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail:kirill_ka@tut.by.

4. Gubanova Ye. F. *Some indicators of catecholamine metabolism in patients with thyrotoxicosis and their changes under the influence of treatment with sympatholytic (reserpine and ismelin).* Abstract of Ph. D. diss. Uzhgorod, 1972. 19 p. (in Russian).

5. Levitan A. M. *The study of some aspects of catecholamine exchange in patients with thyrotoxicosis in the treatment of ^{131}I.* Abstract of Ph. D. diss. Leningrad, 1980. 22 p. (in Russian).

6. Kitamura H., Kinugawa T., Miyakoda H., Ogino K., Tomokuni A., Saito M., Hasegawa J., Kotake H., Mashiba H. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism. *Journal of Cardiology*, 1992, vol. 22, no. 1, pp. 219–225.

7. Goichot B., Brandenberger G., Vinzio S., Perin A. E., Geny B., Schlienger J. L., Simon C. Sympathovagal response to orthostatism in overt and subclinical hyperthyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2004, vol. 27, no. 4, pp. 348–352. DOI: 10.1007/bf03351060

8. Chen J.-L., Chiu H.-W., Tseng Y.-J., Chu W.-C. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Journal of Clinical Endocrinology*, 2006, vol. 64, no. 6, pp. 611–616. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02514.x

9. Galetta F., Franzoni F., Fallahi P., Tocchini L., Graci F., Gaddeo C., Rossi M., Cini G., Carpi A., Santoro G., Antonelli A. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinial hyperthyroidism. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2010, vol. 64, no. 8, pp. 546–549. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.10.001

10. Biondi B., Cooper D. S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 135–146. DOI: 10.1089/thy.2009.0311

11. Mityukova T. A., Sivakov A. A., Luzina E. B., Bezler Zh. A., Kokhan S. B., Leonova T. A. Determination of catecholamines in urine by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection in patients receiving suppressive therapy with levothyroxine. *Aktual'nyye problemy meditsiny: sbornik nauchnykh statei Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoi 25-letiyu osnovaniya uchrezhdeniya obrazovaniya "Gomel'skii gosudarstvennyi meditsinskii universitet" (Gomel', 5–6 noyabrya 2015 goda)* [Actual problems of medicine: a collection of scientific articles of the Republican scientific and practical conference with international participation dedicated to the 25th anniversary of the establishment of the Gomel State Medical University (Gomel, 5–6 November 2015)]. Gomel, 2015, pp. 668–671 (in Russian).

12. Leonova T. A., Bezler Zh. A., Mityukova T. A., Kokhan S. B., Luzina Ye. B., Pisarenko A. M., Kondratovich V. A. Cardiac rhythm in patients treated with suppressive doses of levothyroxine. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2016, no. 3, pp. 65–73 (in Russian).

13. Dolgov V. V. (ed.) *Clinical laboratory diagnostics. Vol. 1.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2012. 928 p. (in Russian).

14. Sidorenko G. I., Frolov A. V. Dynamics of adaptation reserves as a key to explaining preconditioning. *Kardiologiya v Belarusi* [Cardiology in Belarus], 2010, no. 1, pp. 47–52 (in Russian).

15. Bezler Zh. A. *Functional state of the cardiovascular and respiratory systems in children operated on for thyroid cancer.* Abstract of Ph. D. diss. Minsk, 2000. 20 p. (in Russian).

16. Averkin Yu. I., Antonenkova Nina N., Antonenkova Nat. N., Artemova N. A., Baranov E. V., Belotserkovskii I. V., Veyalkin I. V., Danilova L. I., Demidchik Yu. E., Ermakov N. B., Zhavrid E. A., Zharkov V. V., Zhukovets A. G., Zhuravlev V. A., Kosenko I. A., Kokhnyuk V. T., Krutilina N. I., Kurchin V. P., Mavrichev A. S., Mavrichev S. A., Mal'kevich V. T., Mashevskii A. A., Matylevich O. P., Minailo I. I., Minich A. A., Moiseev P. I., Naumenko L. V., Polyakov S. L., Prokhorova V. I., Putyrskii L. A., Radyuk D. V., Rebeko I. V., Rolevich A. I., Smeyanovich V. A., Sachivko N. V., Slobina E. L., Smolyakova R. M., Trich T. V., Khil'chenko E. I., Shan'ko Yu. G., Shapoval E. V., Shmak A. I. *Algorithms of diagnostics and treatment of malignant new growths. Iss. 2.* Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2012. 508 p.

Информация об авторах

Митюкова Татьяна Алексеевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Леонова Татьяна Авинировна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Минский городской онкодиспансер (ул. Академическая, 2, 220072 , г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: avinir@mail.ru.

Сиваков Андрей Алексеевич – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sivakov.andrej@gmail.com.

Кохан Светлана Болеславовна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Полулях Ольга Евгеньевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Tatyana A. Mityukova – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mityukovat@gmail.com.

Tatyana A. Leonova – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Minsk City Clinical Oncological Dispensary (2, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: avinir@mail.ru.

Andrey A. Sivakov – Ph. D. (Chem.), Leading researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3, P. Brovki Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sivakov.andrej@gmail.com.

Svetlana B. Kohan – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220071, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Skohan@yandex.ru.

Olga E. Polulyach – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

При УЗИ наряду с увеличением размера в пользу поражения ЛУ указывали следующие симптомы: изменение формы с овальной на округлую; утолщение и гипоэхогенность периферических отделов; отсутствие, сужение или смещение гиперэхогенной зоны ворот; периферический или смешанный тип кровотока при цветной и энергетической допплерографии.

Отдельно проведен анализ неувеличенных (≤1 см по короткой оси) ЛУ. Для суждения об их поражении использовали следующие критерии: округлость формы, отсутствие зоны ворот, локальная сгруппированность, локализация в нетипичных местах, ограничение МР-диффузии, периферический или смешанный тип кровотока при цветной и энергетической допплерографии. Такие ЛУ считали пораженными в случае их уменьшения после лечения. Определяли, оказывает ли влияние поражение неувеличенных ЛУ на стадию лимфомы.

Критерием поражения органов считали наличие очагов или участков патологической плотности/интенсивности/эхогенности не жидкостной и не сосудистой природы в печени, селезенке, других органах и мягких тканях; очагов и инфильтратов в легких, не характерных для воспалительных и других неопухолевых заболеваний. Органные поражения при лимфоме обычно имеют повышенный сигнал на изображениях ДВИ b800 и STIR, сниженный – на Т1-ВИ и картах ИКД. Некоторые органы (головной и спинной мозг, периферические нервы, слюнные железы, нёбные миндалины, селезенка, желчный пузырь, надпочечники, предстательная железа, яички, половой член, эндометрий, яичники) в норме характеризуются ограничением МР-диффузии. Очаговое изменение сигнала в этих органах на ДВИ b800 считали признаком поражения.

Для диагностики поражения костей/КМ при КТ обращали внимание на симптомы деструкции кости, патологического остеосклероза, наличие мягкотканного компонента. При ОСГ очаговое накопление изотопа считали характерным для поражения, если оно не могло быть объяснено дегенеративными или посттравматическими изменениями. При МРТ признаком поражения считали очагово или диффузно сниженную интенсивность сигнала на Т1-ВИ, более низкую или равную интенсивности сигнала окружающих мышц с одновременным повышением сигнала на STIR выше окружающих мышц [9, 18]. В дополнение к указанным известным критериям применяли предложенный нами «симптом очагового поражения проксимальных эпифизов», подтверждающий поражение КМ в трудных случаях, в частности, если интенсивность сигнала КМ на Т1-ВИ диффузно или очагово снижена, но остается выше окружающих мышц: наличие на Т1-ВИ и STIR в головках плечевых и бедренных костей четко отграниченных, асимметрично расположенных очагов с интенсивностью сигнала, близкой к окружающим мышцам [10]. При диагностике очагового поражения КМ использовали известный ДВИ-симптом: очаги на ДВИ b800 с интенсивностью сигнала выше окружающего КМ [19]. На основании собственного опыта нами предложен новый ДВИ-симптом диффузного поражения КМ: диффузное повышение интенсивности сигнала позвоночника на ДВИ b800 выше паренхимы почек [14]. Сравнение интенсивности сигнала позвоночника с почками проводили на реконструкциях ДВИ b800 в коронарной плоскости.

Стандарт диагностики поражений вырабатывали на основе данных биопсии, комплексного анализа всех методов обследования и не менее чем 6-месячного наблюдения от начала лечения. Для подтверждения диффузного поражения КМ требовался положительный результат биопсии крыла подвздошной кости.

После выявления лимфатических и органных поражений определяли стадию лимфомы [4] (по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего алгоритма стадирования и разработанного нами нового алгоритма) и влияние устанавливаемой при каждом из диагностических подходов стадии лимфомы на тактику лечения пациента. При этом исходили из того, что лечение пациентов с ранними (I, II) стадиями лимфомы не отличается, как и лечение пациентов с распространенными (III, IV) стадиями [5, 20].

Проведен расчет стоимости обследования пациента с лимфомой при использовании действующего и нового алгоритмов стадирования. Стоимость исследований взята из прейскуранта РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова по состоянию на 07.02.2018 г. Официальный курс Нацбанка Беларуси на эту дату составил 1,9894 белорусских рублей (БР) за 1 доллар США.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Excel 2007, SPSS 20.0, MedCalc 12.5. Рассчитывали показатели эффективности используемых методов при диагностике лимфатических и очаговых поражений: чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение (ППЗ), отрицательное прогностическое значение (ОПЗ). Для сравнения диагностической чувствительности использовали тест МакНемара с поправкой Эдвардса, для интегральной оценки диагностической эффективности методов – анализ характеристических кривых (ROC) со сравнением показателя площади под кривой (*AUC*). Для оценки степени согласия устанавливаемых разными методами стадий лимфомы со стандартом диагностики рассчитывали показатель каппа Коэна (к). Значение к 0,00–0,20 означает слабое согласие, 0,21–0,40 – среднее, 0,41–0,60 – умеренное, 0,61–0,80 – хорошее, 0,81–1,00 – отличное [21]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исследуемую группу составили 158 пациентов с лимфомой – 78 мужчин и 80 женщин (средний возраст 44,9 ± 17,3 года). ЛХ имела место у 68 человек, НХЛ – у 90, в том числе диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – у 57 % (51/90), индолентные НХЛ – у 19 % (17/90). Стадии заболевания распределились следующим образом: I стадия – 6 пациентов, II – 56, III – 31, IV – 65. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2. МРТ-ДВИ и КТ до начала лечения выполнены всем пациентам, в том числе КТ с болюсным внутривенным (в/в) контрастным усилением – 54 (34 %). УЗИ выполнено 156 пациентам. Интервал между МРТ-ДВИ и КТ составил 7 ± 10 дней, между МРТ-ДВИ и УЗИ – 8 ± 10 дней. У 64 % пациентов все три исследования выполнены в течение недели, у 78 % – в течение 2 недель. Биопсия крыла подвздошной кости проведена 128 (81 %) пациентам, пораженного ребра – 1. Интервал между МРТ-ДВИ и биопсией составил 7 ± 10 дней. ОСГ выполнена в 15 (9 %) случаях.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике лимфатических поражений. Анализ проведен у 158 пациентов по 17 группам лимфатических поражений. Исключены 20 лимфатических групп: сканирование 19 групп не выполнено или изображения невозможно оценить из-за артефактов, состояние одной лимфатической группы (Вальдейерово кольцо) признано неясным. Следовательно, в анализ включено 2666 лимфатических групп у 158 пациентов. Согласно стандарту диагностики установлено поражение 955 лимфатических групп у 158 пациентов. Ре-

Т а б л и ц а 2. **Клиническая характеристика 158 пациентов с лимфомой**

T a b l e 2. **Clinical characteristics of 158 patients with lymphoma**

Параметр	Вид лимфомы	
	ЛХ (*n* = 68)	НХЛ (*n* = 90)
Пол (м/ж), *n*	33/35	45/45
Средний возраст (интервал), лет	32,4 ± 11,4 (18–71)	54,4 ± 14,7 (22–79)
Морфологический вариант, *n*	Нодулярный склероз – 46, смешанно-клеточная – 12, нодулярный тип лимфоидного преобладания – 4, лимфоидное преобладание – 2, лимфоидное истощение – 1, не установлен – 3	Агрессивные НХЛ: ДВКЛ – 51, из клеток мантийной зоны – 15, фолликулярная G3 – 1, периферическая Т-клеточная неспецифическая – 2, Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная – 1, Т-лимфобластная – 1, Т-клеточная ангиоиммунобластная – 1 Индолентные НХЛ: фолликулярная G 1-2 – 6, мелкоклеточная лимфоцитарная – 6, из клеток маргинальной зоны – 3, MALT-лимфома – 1, лимфоплазмоцитарная – 1 В-клеточная (вариант не уточнен) – 1
Стадия, *n*	I – 2, II – 30, III – 17, IV – 19	I – 4, II – 26, III – 14, IV – 46

Т а б л и ц а 3. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике лимфатических поражений у 158 пациентов**

T a b l e 3. **Comparison of the efficiency of MRI-DWI and CT in the diagnosis of lymphatic lesions in 158 patients**

Метод диагностики	К-во лимфатических групп					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
Все пациенты (n = 158)											
МРТ-ДВИ	921	3	1708	34	2666	96,4[1]	99,8	98,6	99,7	98,0	0,981[4]
КТ	851	3	1708	104	2666	89,1[1]	99,8	96,0	99,6	94,3	0,945[4]
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (n = 54)											
МРТ-ДВИ	295	0	604	12	911	96,1[2]	100,0	98,7	100,0	98,1	0,980[5]
КТ	282	0	604	25	911	91,9[2]	100,0	97,3	100,0	96,0	0,959[5]
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (n = 104)											
МРТ-ДВИ	626	3	1104	22	1755	96,6[3]	99,7	98,6	99,5	98,0	0,982[6]
КТ	569	3	1104	79	1755	87,8[3]	99,7	95,4	99,5	93,3	0,938[6]

П р и м е ч а н и е. ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный, ИО – истинно отрицательный, ЛО – ложноотрицательный. Достоверность различий: [1] – p = 0,0000, [2] – p < 0,025, [3] – p = 0,0000, [4] – p < 0,0001, [5] – p < 0,025, [6] – p < 0,0001.

зультаты сравнения диагностической эффективности МРТ-ДВИ и КТ у всех пациентов и отдельно у тех, кому КТ выполнена с или без в/в контрастирования, представлены в табл. 3. **Чувствительность**, специфичность, точность МРТ-ДВИ в группе 54 пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, составили 96,1; 100,0 и 98,7 % соответственно, КТ с в/в контрастированием – 91,9; 100,0 и 97,3 %. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ в группе 104 пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, составили 96,6; 99,7 и 98,6 % соответственно, КТ без в/в контрастирования – 87,8; 99,7 и 95,4 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ с в/в контрастированием (p < 0,025) и КТ без в/в контрастирования (p = 0,0000) (рис. 2). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ превосходит по

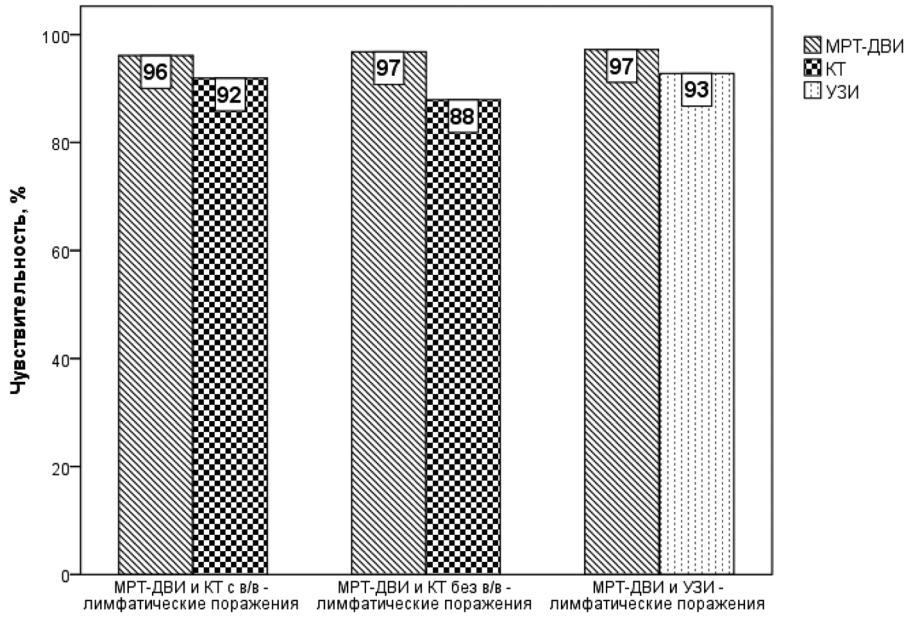


Рис. 2. Сравнение чувствительности МРТ-ДВИ, КТ с в/в контрастированием, КТ без в/в контрастирования и УЗИ при диагностике лимфатических поражений. Сравнение МРТ и КТ проведено по 17 группам поражений, МРТ и УЗИ – по 12 группам, доступным визуализации при УЗИ

Fig. 2. Comparison of the sensitivity of MRI-DWI, CT with intravenous contrast, CT without intravenous contrast and ultrasound in the diagnosis of lymphatic lesions. Comparison of MRI and CT was performed for 17 groups of lesions, of MRI and ultrasound for 12 groups possible to visualize with ultrasound

эффективности КТ при диагностике лимфатических поражений в общей группе пациентов (*AUC* 0,981 и 0,945 соответственно, $p < 0,0001$), а также у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (*AUC* 0,980 и 0,959, $p < 0,025$) и без в/в контрастирования (*AUC* 0,982 и 0,938, $p < 0,0001$).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике лимфатических поражений. Анализ проведен у 156 пациентов по 12 группам ЛУ, доступных для визуализации при УЗИ. Исключены 28 групп ЛУ, не вошедших в зону сканирования при МРТ-ДВИ или УЗИ. Следовательно, в анализ включено 1844 группы ЛУ у 156 пациентов. Согласно стандарту диагностики установлено поражение 670 групп ЛУ у 156 пациентов. Информация о диагностической эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ представлена в табл. 4. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 97,2; 100,0 и 99,0 % соответственно, УЗИ – 92,8; 99,7 и 97,2 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности УЗИ ($p < 0,0003$ (см. рис. 2)). По данным ROC-анализа МРТ-ДВИ превосходит УЗИ по эффективности при диагностике лимфатических поражений (*AUC* 0,986 и 0,962 соответственно, $p = 0,0001$).

Т а б л и ц а 4. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике лимфатических поражений у 156 пациентов**

T a b l e 4. **Comparison of the efficiency of MRI-DWI and ultrasound in the diagnosis of lymphatic lesions in 156 patients**

Метод диагностики	К-во лимфатических групп					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
МРТ-ДВИ	651	0	1174	19	1844	97,2[1]	100,0	99,0	100,0	98,4	0,986[2]
УЗИ	622	4	1170	48	1844	92,8[1]	99,7	97,2	99,4	96,1	0,962[2]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: [1] – $p < 0,0003$, [2] – $p = 0,0001$.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражений органов. Анализ проведен у 158 пациентов по 4 группам органов. У 5 пациентов селезенка удалена. У 7 человек состояние КМ признано неясным. Следовательно, в анализ включено 620 групп органов у 158 пациентов. Согласно стандарту диагностики установлено поражение 128 групп органов у 78 пациентов: селезенки – у 35, легких – у 25, КМ – у 43, других органов – у 25. Результаты сравнения МРТ-ДВИ и КТ у всех пациентов и отдельно у тех, кому КТ выполнена с или без в/в контрастирования, представлены в табл. 5. В группе из 54 пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, МРТ-ДВИ не выявила поражение 9 органов у 6 человек (селезенки –

Т а б л и ц а 5. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражений органов у 158 пациентов**

T a b l e 5. **Comparison of the effectiveness of MRI-DWI and CT in the diagnosis of organ lesions in 158 patients**

Метод диагностики	К-во групп органов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
Все пациенты ($n = 158$)											
МРТ-ДВИ	103	7	485	25	620	80,5[1]	98,6	94,8	93,6	95,1	0,895[4]
КТ	70	8	484	58	620	54,7[1]	98,4	89,4	89,7	89,3	0,765[4]
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием ($n = 54$)											
МРТ-ДВИ	32	1	168	9	210	78,0[2]	99,4	95,2	97,0	94,9	0,887[5]
КТ	30	3	166	11	210	73,2[2]	98,2	93,3	90,9	93,8	0,857[5]
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования ($n = 104$)											
МРТ-ДВИ	71	6	317	16	410	81,6[3]	98,1	94,6	92,2	95,2	0,899[6]
КТ	40	5	318	47	410	46,0[3]	98,5	87,3	88,9	87,1	0,722[6]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: [1] – $p = 0,0000$, [2] – $p = 0,82$, [3] – $p < 0,0001$, [4] – $p < 0,0001$, [5] – $p = 0,58$, [6] – $p < 0,0001$.

у 5, легких – у 2, желудка – у 2), КТ с в/в контрастированием не выявила поражения 11 органов у 11 человек (КМ – у 10, селезенки – у 1). Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 78,0; 99,4 и 95,2 % соответственно, КТ с в/в контрастированием – 73,2; 98,2 и 93,3 %. Чувствительность МРТ-ДВИ и КТ с в/в контрастированием достоверно не отличались ($p = 0,82$). В группе из 104 пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, МРТ-ДВИ не выявила поражения 16 органов у 16 человек (селезенки – у 8, легких – у 7, КМ – у 1), КТ без в/в контрастирования не выявила поражения 47 органов у 40 человек (КМ – у 25, селезенки – у 15, других органов (поджелудочной железы, желудка, молочной железы, почек, мягких тканей) – у 7). Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 81,64; 98,1 и 94,6 % соответственно, КТ без в/в контрастирования – 46,0; 98,5 и 87,3 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ без в/в контрастирования ($p < 0,0001$). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ превосходит КТ по эффективности при диагностике поражений органов в общей группе пациентов (*AUC* 0,895 и 0,765 соответственно, $p < 0,0001$), недостоверно выше в группе пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (*AUC* 0,887 и 0,857, $p = 0,58$), и превосходит в группе пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (*AUC* 0,899 и 0,722, $p < 0,0001$).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения легких. Согласно стандарту диагностики поражение легких установлено у 25 (16 %) из 158 пациентов. МРТ-ДВИ не выявила поражения легких у 9 из 25 человек, КТ выявила у всех (табл. 6). Размер выявленных при МРТ-ДВИ поражений варьировался от 0,7 до 12,0 см (в среднем 3,6 ± 3,1 см), невыявленных – от 0,7 до 1,3 см (в среднем 1,2 ± 0,5 см) ($p < 0,02$, *t*-тест). Результат МРТ-ДВИ ложноположителен в одном случае, КТ – в трех. У одного пациента с ложноположительным результатом КТ и МРТ-ДВИ верифицирован сопутствующий лимфоме периферический рак легкого. У двух других пациентов с ложноположительным результатом КТ очаги в легких в процессе лечения не уменьшились (остальные поражения регрессировали), что указывает на их доброкачественную природу. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 64,0; 99,2 и 93,7 % соответственно, КТ – 100,0; 97,7 и 98,1 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно ниже чувствительности КТ ($p < 0,003$) (см. рис. 3). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ уступает КТ по эффективности при диагностике поражения легких (*AUC* 0,816 и 0,989 соответственно, $p = 0,0005$).

Т а б л и ц а 6. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения легких у 158 пациентов**

T a b l e 6. **Comparison of the efficiency of MRI-DWI and CT in diagnosing lung lesions in 158 patients**

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
МРТ-ДВИ	16	1	132	9	158	64,0[1]	99,2	93,7	94,1	93,6	0,816[2]
КТ	25	3	130	0	158	100,0[1]	97,7	98,1	89,3	100,0	0,989[2]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: [1] – $p < 0,003$, [2] – $p = 0,0005$.

В группе из 37 пациентов, которым проведено дополнительное сканирование легких с помощью серии Т2-ВИ с респираторным триггером, поражение легких, согласно стандарту диагностики, имелось у 9 человек. МРТ-ДВИ выявила поражение у 7 из них (чувствительность 78 %). Размер поражений, не выявленных при МРТ-ДВИ, составил 8–9 мм. Таким образом, использование дополнительной к базовому протоколу сканирования всего тела (см. табл. 1) серии Т2-ВИ с респираторным триггером может улучшить диагностику поражения легких.

Поскольку чувствительность КТ с в/в контрастированием и без него при диагностике поражения легких составила 100 %, раздельное сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ с и без в/в контрастирования не проводили.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения селезенки. Селезенка удалена у 5 из 158 пациентов. Согласно стандарту диагностики поражение селезенки установлено у 35 (23 %) из 153 пациентов (табл. 7). В группе из 52 пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, МРТ-ДВИ выявила поражение селезенки в 6 из 11 случаев, КТ

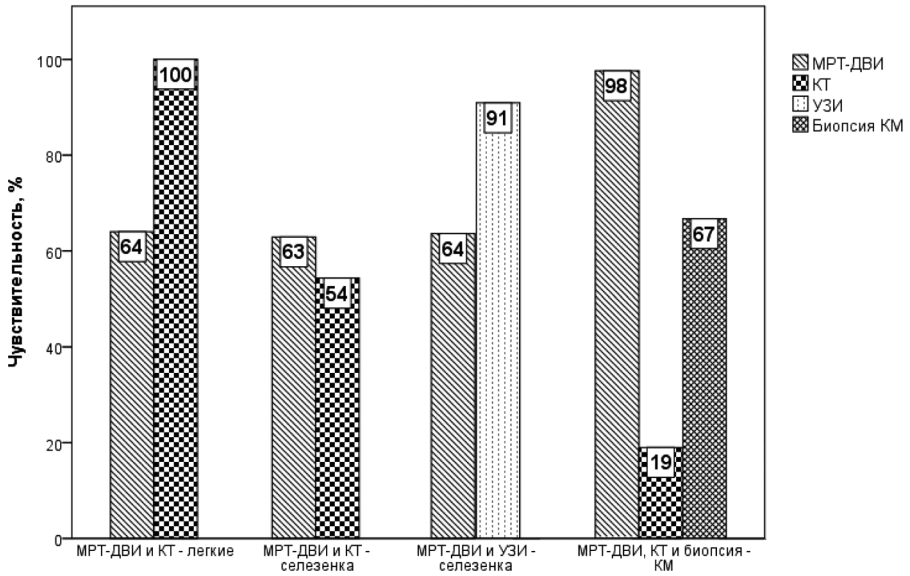


Рис. 3. Сравнение чувствительности МРТ-ДВИ, КТ, УЗИ и биопсии костного мозга при диагностике поражения легких, селезенки и костного мозга

Fig. 3. Comparison of the sensitivity of MRI-DWI, CT, ultrasound and bone marrow biopsy in the diagnosis of lung, spleen and bone marrow lesions

Т а б л и ц а 7. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и КТ при диагностике поражения селезенки у 153 пациентов**

T a b l e 7. **Comparison of the efficiency of MRI-DWI and CT in the diagnosis of spleen lesions in 153 patients**

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
Все пациенты (n = 153)											
МРТ-ДВИ	22	0	118	13	153	62,9[1]	100,0	91,5	100,0	90,1	0,814[4]
КТ	19	0	118	16	153	54,3[1]	100,0	89,5	100,0	88,1	0,771[4]
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (n = 52)											
МРТ-ДВИ	6	0	41	5	52	54,5[2]	100,0	90,4	100,0	89,1	0,773[5]
КТ	10	0	41	1	52	90,9[2]	100,0	98,1	100,0	97,6	0,955[5]
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (n = 101)											
МРТ-ДВИ	16	0	77	8	101	66,7[3]	100,0	92,1	100,0	90,6	0,833[6]
КТ	9	0	77	15	101	37,5[3]	100,0	85,1	100,0	83,7	0,687[6]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: [1] – p = 0,41, [2] – p = 0,10, [3] – $p < 0,01$, [4] – p = 0,41, [5] – $p < 0,08$, [6] – $p < 0,003$.

с в/в контрастированием – в 10 случаях. Случаев ложноположительной диагностики не было. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 54,5; 100,0 и 90,4 % соответственно, КТ с в/в контрастированием – 90,9; 100,0 и 98,1 % (см. рис. 3). Чувствительность МРТ-ДВИ недостоверно ниже чувствительности КТ с в/в контрастированием (p = 0,10). В группе из 101 пациента, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, МРТ-ДВИ выявила поражение селезенки в 16 из 24 случаев, КТ без в/в контрастирования – в 9. Случаев ложноположительной диагностики не было. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 66,7; 100,0 и 92,1 % соответственно, КТ без в/в контрастирования – 37,5; 100,0 и 85,1 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ без в/в контрастирования ($p < 0,01$). По данным ROC-анализа, эффективность МРТ-ДВИ при диагностике поражения селезенки недостоверно выше эффективности КТ в общей группе пациентов (*AUC* 0,814 и 0,771 соответственно, p = 0,41), недостоверно ниже у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (*AUC* 0,773 и 0,955, $p < 0,08$) и превосходит КТ в группе пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (*AUC* 0,833, и 0,687, $p < 0,003$).

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике поражения селезенки. При УЗИ доступны визуализации только селезенка и некоторые другие органы, легкие и КМ для визуализации недоступны. Помимо 5 пациентов, у которых селезенка удалена, еще у 3 информация о состоянии селезенки при УЗИ отсутствовала. Данные пациенты исключены из анализа. Следовательно, в анализ включено 150 пациентов. Согласно стандарту диагностики поражение селезенки установлено у 33 (22 %) из них (табл. 8). МРТ-ДВИ выявила поражение селезенки в 21 из 33 случаев, УЗИ – в 30. Случаев ложноположительной диагностики не было. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 63,6; 100,0 и 92,0 % соответственно, УЗИ – 90,9; 100,0 и 98,0 %. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно ниже чувствительности УЗИ ($p < 0{,}004$) (см. рис. 3). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ уступает УЗИ по эффективности при диагностике поражения селезенки (*AUC* 0,818 и 0,955 соответственно, $p < 0{,}007$).

Т а б л и ц а 8. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ и УЗИ при диагностике поражения селезенки у 150 пациентов**

T a b l e 8. **Comparison of the efficiency of MRI-DWI and ultrasound in the diagnosis of spleen lesions in 150 patients**

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
МРТ-ДВИ	21	0	117	12	150	63,6[1]	100,0	92,0	100,0	90,7	0,818[2]
УЗИ	30	0	117	3	150	90,9[1]	100,0	98,0	100,0	97,5	0,955[2]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: [1] – $p < 0{,}004$, [2] – $p < 0{,}007$.

Сравнение эффективности МРТ-ДВИ, КТ и биопсии при диагностике поражения КМ. Анализ проведен у 129 пациентов, которым выполнена биопсия КМ. Согласно стандарту диагностики поражение КМ установлено у 42 (33 %) пациентов, в том числе у 9 (16 %) из 56 с ЛХ и у 33 (45 %) из 73 с НХЛ. МРТ-ДВИ верно установила поражение КМ у 41 пациента, КТ – у 8, биопсия – у 28 (табл. 9). При МРТ-ДВИ имело место 5 случаев ложноположительной диагностики, при КТ – 1. Чувствительность, специфичность, точность МРТ-ДВИ составили 97,6; 94,3 и 95,3 %, КТ – 19,0; 98,9 и 72,9, биопсии – 66,7; 100,0 и 89,1 % соответственно. Чувствительность МРТ-ДВИ достоверно выше чувствительности КТ ($p = 0{,}0000$) и биопсии ($p < 0{,}001$) (см. рис. 3). По данным ROC-анализа, МРТ-ДВИ при диагностике поражения КМ превосходит по эффективности КТ (*AUC* 0,959 и 0,601 соответственно, $p < 0{,}0001$) и биопсию (*AUC* 0,959 и 0,833, $p < 0{,}003$).

Т а б л и ц а 9. **Сравнение эффективности МРТ-ДВИ, КТ и биопсии при диагностике поражения костного мозга у 129 пациентов**

T a b l e 9. **Comparison of the efficiency of MRI-DWI, CT, and biopsy in the diagnosis of bone marrow lesions in 129 patients**

Метод диагностики	К-во пациентов					Показатель диагностической эффективности					
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Всего	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %	*AUC*
МРТ-ДВИ	41	5	82	1	129	97,6[1, 2]	94,3	95,3	89,1	98,8	0,959[3, 4]
КТ	8	1	86	34	129	19,0[1]	98,9	72,9	88,9	71,7	0,601[3]
Биопсия	28	0	87	14	129	66,7[2]	100,0	89,1	100,0	86,1	0,833[4]

П р и м е ч а н и е. Достоверность различий: [1] – $p = 0{,}0000$, [2] – $p < 0{,}001$, [3] – $p < 0{,}0001$, [4] – $p < 0{,}003$.

Проведен сравнительный анализ эффективности МРТ-ДВИ и биопсии КМ в подгруппах пациентов. При ЛХ имело место только очаговое поражение КМ, при НХЛ – очаговое в 13 (39 %) случаях и диффузное в 20 (61 %) из 33 случаев. У пациентов с ЛХ биопсия КМ не смогла выявить ни одного случая поражения (чувствительность 0 %), МРТ-ДВИ выявила все случаи поражения (чувствительность 100,0 %). Случаев ложноположительной диагностики при ЛХ не было (специфичность обоих методов 100,0 %). У пациентов с НХЛ чувствительность МРТ-ДВИ и биопсии

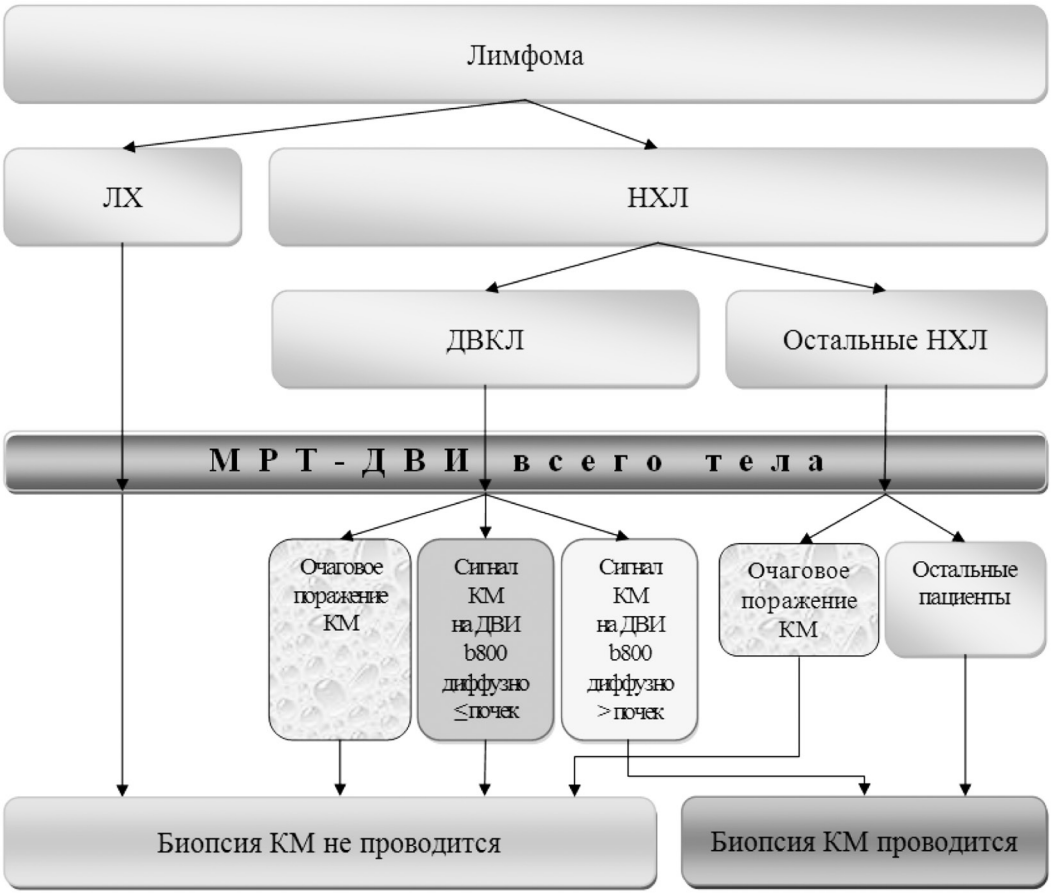


Рис. 4. Схема определения показаний к проведению биопсии костного мозга при лимфоме
Fig. 4. Scheme for the determination of indications for bone marrow biopsy in lymphoma

КМ составила 97,0 % (32/33) и 84,8 % (28/33) соответственно, специфичность – 87,5 % (35/40) и 100,0 % (40/40). Определены группы пациентов, у которых ввиду низкой эффективности биопсии крыла подвздошной кости и высокой эффективности МРТ-ДВИ от биопсии можно отказаться: ЛХ, очаговое поражение КМ независимо от морфологического варианта лимфомы, ДВКЛ с отрицательным результатом ДВИ (рис. 4) [14]. Результат ДВИ следует считать отрицательным при однородной интенсивности сигнала КМ на ДВИ-изображениях с высоким фактором b, более низкой или равной интенсивности сигнала паренхимы почек. Биопсия КМ должна проводиться пациентам с ДВКЛ при положительном результате МРТ-ДВИ (интенсивность сигнала КМ на ДВИ-изображениях с высоким фактором b диффузно выше паренхимы почек) и при других морфологических вариантах НХЛ, кроме случаев очагового поражения КМ. Проведение биопсии по указанным показаниям позволяет сократить количество биопсий КМ в исследуемой группе с 158 до 44 (на 72 %).

Новый алгоритм стадирования лимфомы. На основании проведенного исследования установлено, что МРТ-ДВИ является наиболее чувствительным и эффективным методом диагностики лимфатических поражений по сравнению с КТ без в/в контрастирования, КТ с в/в контрастированием и УЗИ (см. рис. 2). Также установлено, что КТ с в/в контрастированием и УЗИ умеют одинаковую высокую чувствительность и эффективность при диагностике поражения селезенки, превосходящие КТ без в/в контрастирования и МРТ-ДВИ. При диагностике поражения легких МРТ-ДВИ уступает КТ. При этом МРТ-ДВИ является наиболее чувствительным и эффективным методом диагностики поражения КМ по сравнению с КТ и биопсией крыла подвздошной кости (см. рис. 3). Определены показания для проведения биопсии КМ после выполнения МРТ-ДВИ всего тела (рис. 4). Исходя из этих научно обоснованных данных и с целью снижения доз

облучения пациентов, нами предложен новый нерадиационный алгоритм стадирования лимфомы, включающий проведение МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки и биопсии КМ по установленным показаниям.

Сравнение стадий лимфомы, установленных по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов, и их влияние на лечение. Сравнение стадий лимфомы проведено у 158 пациентов. У двух из них УЗИ не проводилось, однако пациенты не исключены из анализа, поскольку стадии, установленные по данным КТ и МРТ-ДВИ, не отличались. У 28 пациентов биопсия КМ не проводилась, однако они не исключены из анализа, поскольку при КТ и МРТ-ДВИ данных о поражении КМ не получено. Характеристика стадий лимфомы, установленных по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов, представлена в табл. 10. КТ как самостоятельный метод диагностики верно установила стадию лимфомы у 120 (76 %) из 158 пациентов, МРТ-ДВИ – у 145 (92 %).

Т а б л и ц а 10. **Характеристика стадий лимфомы, установленных по данным КТ, МРТ-ДВИ, действующего, нового алгоритмов, и их влияние на лечение у 158 пациентов**

T a b l e 10. **Characteristics of lymphoma stages set by CT, MRI-DWI of an acting and new algorithms and their influence on the treatment of 158 patients**

Метод диагностики, алгоритм	Стадия				Установленная стадия по сравнению со стандартом диагностики				Влияние неверной стадии на лечение
	I	II	III	IV	Верно установлена	Завышена	Занижена	Коэффициент согласия к	
Все пациенты (*n* = 158)									
Стандарт диагностики	6	56	31	65	–	–	–	–	–
КТ	12	52	46	48	120 (76)	6 (4)	32 (20)	0,656	12 (8)
МРТ-ДВИ	4	62	24	68	145 (92)	5 (3)	8 (5)	0,874	10 (6)
Действующий алгоритм	6	56	33	63	149 (94)	2 (1)	7 (5)	0,915	2 (1)
Новый алгоритм	6	57	31	64	155 (98)	1 (1)	2 (1)	0,971	1 (1)
Пациенты, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (*n* = 54)									
Стандарт диагностики	1	23	11	19	–	–	–	–	–
КТ	3	20	14	17	44 (82)	3 (5)	7 (13)	0,727	3 (5)
МРТ-ДВИ	1	25	8	20	50 (93)	1 (2)	3 (5)	0,885	3 (5)
Действующий алгоритм	1	23	11	19	52 (96)	1 (2)	1 (2)	0,943	0
Новый алгоритм	1	23	11	19	54 (100)	0	0	1,0	0
Пациенты, которым КТ выполнена без в/в контрастирования (*n* = 104)									
Стандарт диагностики	5	33	20	46	–	–	–	–	–
КТ	9	32	32	31	76 (73)	3 (3)	25 (24)	0,619	9 (6)
МРТ-ДВИ	3	37	16	48	95 (90)	4 (5)	5 (5)	0,867	7 (5)
Действующий алгоритм	5	31	22	44	97 (93)	1 (1)	6 (6)	0,900	2 (1)
Новый алгоритм	5	34	20	45	101 (97)	1 (1)	2 (2)	0,957	1 (1)

П р и м е ч а н и е. Вне скобок – количество пациентов, в скобках – процент от их общего количества.

МРТ-ДВИ верно установила более высокую стадию по отношению к КТ у 27 (17 %) пациентов, более низкую – у 6 (4 %). Следовательно, стадия была изменена у 33 (21 %) из 158 пациентов. Причиной занижения стадии при КТ в большинстве случаев (21 пациент) явилась гиподиагностика поражения КМ. В группе пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием, МРТ-ДВИ верно изменила стадию у 9 (17 %) из 54 пациентов; в группе пациентов, которым КТ выполнена без в/в контрастирования, – у 24 (23 %) из 104.

КТ верно установила более высокую стадию по отношению к МРТ-ДВИ у 4 (3 %) пациентов, более низкую – у 4 (3 %). По отношению к стандарту диагностики МРТ-ДВИ завысила стадию у 5 (3 %) пациентов, занизила – у 8 (5 %). Причинами завышения стадии при МРТ-ДВИ была гипердиагностика диффузного поражения КМ у 4 пациентов с ДВКЛ (поражение не подтвердилось при биопсии КМ), гипердиагностика очагового поражения КМ – у 1 (не подтвердилось при КТ и наблюдении в динамике). Причинами занижения стадии при МРТ-ДВИ была гиподиагностика

поражения селезенки у 6 пациентов (во всех случаях поражение установлено при УЗИ), легких – у 2 (установлено при КТ).

Биопсия установила поражение КМ у 28 пациентов, МРТ-ДВИ – у 27 из них. У одного пациента с лимфомой из клеток маргинальной зоны МРТ-ДВИ не смогла выявить поражение КМ, но установила поражение почек. Следовательно, положительный результат биопсии КМ не оказывал влияния на стадию лимфомы и лечение ни у одного из пациентов исследуемой группы. В то же время ложноотрицательный результат биопсии КМ у 14 пациентов мог привести к занижению стадии у 7 человек и оказать влияние на лечение у 1 из них (назначение меньшего количества курсов химиотерапии, чем требовалось).

При использовании действующего алгоритма верная стадия лимфомы установлена у 149 (94 %) пациентов, нового алгоритма на основе МРТ-ДВИ – у 155 (98 %).

Степень согласия стадий, установленных по данным КТ, со стандартом диагностики хорошая (к 0,656), причем более высокая у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (к 0,727), чем без него (к 0,619). Степень согласия стадий, установленных по данным МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов со стандартом диагностики, отличная – к 0,874, 0,915 и 0,971 соответственно. Следовательно, согласие нового алгоритма со стандартом диагностики оказалось наибольшим.

Из 33 пациентов, которым МРТ-ДВИ верно изменила стадию по отношению к КТ, тактика лечения изменена у 8, что составило 5 % от общего количества пациентов. Из 9 пациентов, которым неверная стадия установлена при использовании действующего алгоритма, неверное лечение могло быть назначено 2 пациентам (недостаточное или избыточное количество курсов химиотерапии). Из трех пациентов, которым неверная стадия установлена при использовании нового алгоритма, неверное лечение могло быть назначено одному (недостаточное количество курсов химиотерапии).

Влияние критерия размера ЛУ на устанавливаемую стадию и лечение. При МРТ-ДВИ установлено поражение 62 групп неувеличенных (≤ 1 см по короткой оси) ЛУ, при КТ – 22, при УЗИ – 54 групп. Учет неувеличенных пораженных ЛУ меняет стадию лимфомы у 3 (2 %) из 158 пациентов (повышает с I до II – у 2, со II до III – у 1), что могло оказать влияние на лечение у 1 (<1 %) пациента (назначение большего количества курсов химиотерапии).

Расчет стоимости обследования пациента при использовании действующего и нового алгоритмов стадирования лимфомы. Стоимость обследования пациента с ЛХ при использовании действующего алгоритма составила 204,6 БР, что эквивалентно 102,8 доллара США ($), при использовании нового алгоритма – 125,7 БР (63,2 $). Стоимость обследования пациента с НХЛ при использовании действующего и нового алгоритмов составила 212,1 БР (106,6 $) и 141,8 БР (71,3 $) соответственно.

Обсуждение. Благодаря более эффективной диагностике и новым схемам лечения выживаемость пациентов с лимфомами в последние десятилетия значительно улучшилась. В настоящее время 5-летняя выживаемость при ЛХ составляет более 80 %, при НХЛ – более 60 % [2, 22, 23]. В этой связи повышенное внимание уделяется снижению риска побочных эффектов, таких как химио- и радиотоксичность, бесплодие, преждевременная менопауза, заболевания сердца и вторичные злокачественные опухоли. В процессе обследовании, лечения и дальнейшего наблюдения пациенты с лимфомой проходят повторные КТ, ПЭТ/КТ исследования, в результате чего получают значительную дозу рентгеновского и радиоизотопного облучения. По данным РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, средняя эффективная доза облучения пациента с лимфомой в результате проведения КТ-исследований составила 86,7 мЗв, максимальная – 209,2 мЗв. Риск радиационно-индуцированного рака составил 0,35 % [6]. Риск смерти от радиационно-индуцированного рака, связанного с проведением неоднократных КТ и ПЭТ/КТ у ребенка с ЛХ, составляет 0,4–1,1 %, у взрослого с НХЛ – 0,07–0,37 % [24]. МРТ является нерадиационной альтернативой рентгеновским и радиоизотопным методам диагностики, что и стало одной из причин проведения настоящего исследования.

Нами обследовано 158 пациентов с лимфомой, которым до начала лечения выполняли КТ, УЗИ, биопсию КМ, ОСГ (по показаниям), что предусмотрено действующими национальными

стандартами [5], а также метод сравнения – МРТ-ДВИ всего тела. Данное исследование является самым крупным из опубликованных по числу обследованных пациентов с лимфомой при сравнении диагностической эффективности МРТ-ДВИ и КТ. Получены убедительные данные в пользу преимущества метода МРТ-ДВИ перед КТ, УЗИ и биопсией КМ при диагностике лимфатических и органных поражений. МРТ-ДВИ является наиболее эффективным методом диагностики лимфатических поражений (чувствительность 96,4 %) по сравнению с КТ с в/в контрастированием, КТ без в/в контрастирования и УЗИ ($p < 0{,}025$). Чувствительность МРТ-ДВИ при диагностике поражения КМ составила 97,6 %, в то время как биопсии – 66,7 % ($p < 0{,}001$), КТ – 19,0 % ($p = 0{,}0000$). Важно отметить, что положительный результат биопсии КМ ни в одном случае не повлиял на стадию лимфомы и тактику лечения пациента. Вместе с тем при поражении селезенки чувствительность УЗИ оказалась выше, чем МРТ-ДВИ, составив 90,9 и 63,6 % соответственно ($p < 0{,}004$). При поражении легких чувствительность КТ и МРТ-ДВИ составили 100,0 и 64,0 % соответственно ($p < 0{,}003$). Перспективным для повышения эффективности диагностики поражения легких является использование Т2-ВИ с респираторным триггером.

A. Balbo-Mussetto с соавт. [25], обследовав 41 пациента с лимфомой, показали, что при КТ с в/в контрастированием неверная стадия установлена в 29 % случаев, в то время как при МРТ-ДВИ правильная стадия установлена у всех пациентов. В 9 (75 %) из 12 случаев неверная стадия при КТ была связана с гиподиагностикой поражения КМ, что соответствует нашим данным – стадия при КТ по отношению к МРТ-ДВИ занижена в результате гиподиагностики поражения КМ в 21 (78 %) из 27 случаев занижения стадии. На основании полученных данных A. Balbo-Mussetto с соавт. заключают, что МРТ-ДВИ может быть использована вместо КТ с в/в контрастированием при стадировании лимфом.

T. C. Kwee с соавт. [16], обследовав 108 пациентов с лимфомой, подтверждают, что поражение КМ является наиболее частой причиной правильно установленной при МРТ-ДВИ более высокой стадии по отношению к КТ с в/в контрастированием – в 12 (67 %) из 18 случаев. Частота верного повышения стадии при МРТ-ДВИ составила 17 % (18/108), что изменило лечение у 4 % (4/108) пациентов. Случаев верного понижения стадии при МРТ-ДВИ не было. Вместе с тем МРТ-ДВИ ошибочно завысила стадию по отношению к КТ у 6 % пациентов, ошибочно занизила – также у 6 %. В нашем исследовании МРТ-ДВИ всего тела верно изменила стадию лимфомы по отношению к КТ с в/в контрастированием у 17 % пациентов, КТ без в/в контрастирования – у 23 %, при этом у 5 % пациентов это повлияло на лечение.

Важно отметить, что влияние стадии лимфомы на лечение определяют исходя из современного уровня знаний, согласно которому лечение при ранних (I, II) стадиях не отличается, как и лечение при распространенных (III, IV) стадиях. Вместе с тем актуален вопрос о долговременных эффектах химиотерапии и лучевой терапии, а следовательно, и о преимуществе использования первого или второго метода лечения при ранних стадиях лимфомы. Ожидается появление органотропных лекарственных средства, ввиду чего поражение того или иного органа может оказать существенное влияние на лечение пациентов с IV стадией. Поэтому точная диагностика всех лимфатических и органных поражений и правильное установление стадии лимфомы важны в настоящее время и сохранят свою важность в будущем. В этой связи существенным является полученное нами изменение стадии лимфомы при МРТ-ДВИ всего тела по отношению к КТ у каждого пятого (21 %) пациента и установление правильной стадии при использовании нового алгоритма на основе МРТ-ДВИ у 98 % пациентов. Новый алгоритм стадирования лимфомы не включает КТ, что полностью устраняет риски, связанные с рентгеновским облучением и в/в введением контрастных веществ. По отношению к действующему алгоритму объем УЗИ сокращается до исследования селезенки. Необходимо отметить, что, согласно международным рекомендациям, УЗИ периферических лимфоузлов не входит в программу обследования пациента с лимфомой [26, 27]. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний УЗИ лимфоузлов и органов брюшной полости может использоваться для контроля за лечением [28]. Новый алгоритм предусматривает проведение биопсии крыла подвздошной кости по установленным показаниям. Количество биопсий КМ сокращается на 72 %, что снижает риски, связанные с этой интервенционной процедурой.

H. J. Adams с соавт. [29] провели исследование по изучению восприятия пациентами с лимфомой МРТ-ДВИ всего тела по сравнению с КТ. Пациенты достоверно меньше беспокоились перед МРТ-ДВИ, чем перед КТ сканированием. Подготовка к КТ (установка венозного катетера, питье контрастного вещества для контрастирования кишечника) доставляла неудобства, в то время как подготовки к МРТ-ДВИ не требовалось. Также пациенты считали МРТ-ДВИ достоверно менее неприятным исследованием и лучше себя чувствовали сразу после сканирования [29]. Наш опыт обследования 331 пациента с лимфомой, которым выполнено 459 МРТ-ДВИ исследований всего тела, свидетельствует о том, что сканирование переносится хорошо. Только один пациент не смог длительно лежать на спине из-за синдрома верхней полой вены.

Для проведения МРТ-ДВИ всего тела нами использован сканер с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, оборудованный встроенной катушкой для всего тела. Недостатком сканирования с помощью встроенной катушки является меньшее соотношение сигнал/шум, что снижает качество изображений. В этой связи предпочтительнее использовать набор поверхностных катушек, а именно катушку для головы и шеи, катушку для туловища (как правило, их требуется две) и встроенную в стол позвоночную катушку. Также необходимо, чтобы была возможность одновременного подключения к сканеру нескольких поверхностных катушек. На практике такие технические условия имеются не всегда. Например, в комплекте может быть только одна поверхностная катушка для туловища, и в этом случае после сканирования грудной и брюшной полости ее необходимо переместить на область таза. Альтернативой является использование встроенной в обшивку сканера катушки для всего тела. Ее преимущество по отношению к набору поверхностных катушек – более высокая однородность магнитного поля на протяжении всей зоны сканирования. Использование нами именно такой катушки показало высокую эффективность стадирования лимфомы, которая не уступает эффективности стадирования при использовании поверхностных катушек [16, 25, 30].

Представленные в статье результаты получены в рамках выполнения завершенного научного исследования «Разработать и внедрить метод определения распространенности опухолевого процесса, прогнозирования и контроля эффективности лечения злокачественных лимфом на основе использования диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии» (задание 02.03 ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Онкологические заболевания», 2013–2017 гг.). В настоящее время нами выполняется задание 02.09 «Разработать и внедрить комплексный метод стадирования, раннего прогнозирования и оценки эффективности лечения лимфом на основе дифференцированного использования позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, и магнитно-резонансной томографией с диффузионно-взвешенным исследованием всего тела». По полученным предварительным данным, МРТ-ДВИ всего тела верно установила стадию лимфомы у 20 из 22 пациентов, ПЭТ/КТ – у 21 пациента [31]. Исследование будет продолжено.

Выводы

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы об эффективности и роли МРТ-ДВИ всего тела при стадировании лимфомы:

1. МРТ-ДВИ всего тела эффективнее КТ с в/в контрастированием и КТ без в/в контрастирования при диагностике лимфатических поражений, уступает КТ при диагностике субсантиметровых поражений легких, превосходит КТ без в/в контрастирования и достоверно не отличается от КТ с в/в контрастированием при диагностике поражения селезенки.

2. МРТ-ДВИ всего тела эффективнее УЗИ при диагностике лимфатических поражений и уступает при диагностике поражения селезенки. УЗИ не имеет самостоятельного значения при стадировании лимфомы, поскольку позволяет оценить только 12 из 17 групп лимфатических поражений, селезенку, некоторые другие органы, не позволяет оценить легкие и КМ.

3. МРТ-ДВИ всего тела превосходит КТ и биопсию крыла подвздошной кости при диагностике поражения КМ. У пациентов, которым проведена МРТ-ДВИ всего тела, положительный результат биопсии КМ не влияет на стадию лимфомы и лечение.

4. Впервые установлены показания для биопсии КМ у пациентов с лимфомой, которым выполнена МРТ-ДВИ всего тела: диффузная В-крупноклеточная НХЛ при интенсивности сигнала КМ на ДВИ-изображениях с высоким фактором диффузии выше паренхимы почек; другие морфологические варианты НХЛ, кроме случаев очагового поражения КМ. Проведение биопсии по приведенным выше показаниям позволяет сократить количество биопсий КМ на 72 % без снижения диагностической эффективности.

5. МРТ-ДВИ всего тела верно изменила стадию лимфомы по отношению к КТ у 21 % пациентов, в том числе по отношению к КТ без в/в контрастирования – у 23 %, КТ с в/в контрастированием – у 17 %. Стадия повысилась у 17 % пациентов, понизилась у 4 %, что у 5 % пациентов повлияло на выбор схемы лечения.

6. Впервые предложен новый эффективный и безопасный алгоритм стадирования лимфомы, включающий МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки, биопсию КМ (по установленным показаниям). Преимуществами нового алгоритма перед действующим являются отсутствие рентгеновского облучения, необходимости в/в введения контрастных веществ, сокращение объема проведения УЗИ (только селезенка), значительное снижение потребности в биопсии КМ. Точность установления стадии лимфомы при этом повышается от 94 до 98 %. Новый алгоритм стадирования лимфомы не несет дополнительных финансовых затрат, поскольку стоимость обследования пациента ниже, чем при использовании действующего алгоритма.

Таким образом, разработанный новый алгоритм стадирования лимфомы на основе МРТ-ДВИ всего тела повышает точность установления стадии по сравнению с КТ без внутривенного контрастирования на 23 %, по сравнению с КТ с внутривенным контрастированием – на 17, по сравнению с действующим алгоритмом – на 4 %, сокращая при этом количество биопсий костного мозга на 72 %. Не используется рентгеновское и радиоизотопное излучение, не требуется внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, стоимость обследования пациента снижается. Точное установление стадии лимфомы позволит назначить правильное лечение и повысить его эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S. H. Swerdlow [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 127, N 20. – P. 2375–2390.

2. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007–2016) / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2017. – 286 с.

3. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study / H. Stensheim [et al.] // J. of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, N 1. – P. 45–51.

4. Хоружик, С. А. Система стадирования лимфом: исторические аспекты и современное состояние / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Онкол. журн. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 66–72.

5. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / Ю. И. Аверкин [и др.] ; под ред. О. Г. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Проф. издания, 2012. – Вып. 2. – 508 с.

6. Хоружик, С. А. Повторные компьютерно-томографические исследования: дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах / С. А. Хоружик, Е. А. Леусик // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2014. – Т. 54, № 5. – С. 466–473.

7. Хоружик, С. А. Магнитно-резонансная томография в медицинской практике / С. А. Хоружик // Здравоохранение. – 2016. – № 8. – С. 40–47.

8. Хоружик, С. А. Основы КТ-визуализации. Часть 1. Просмотр и количественная оценка изображений / С. А. Хоружик, А. Н. Михайлов // Радиология-Практика. – 2011. – № 3. – С. 62–75.

9. Хоружик, С. А. Может ли магнитно-резонансная томография всего тела заменить рентгеновскую компьютерную томографию, остеосцинтиграфию и биопсию при диагностике поражения костного мозга у пациентов с лимфомой? Сравнение диагностической и экономической эффективности / С. А. Хоружик // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 59–70.

10. Хоружик, С. А. Оптимизация магнитно-резонансно-томографических критериев поражения костного мозга при лимфомах / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид // Укр. радіол. журн. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 5–12.

11. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations / A. R. Padhani [et al.] // Neoplasia. – 2009. – Vol. 11, N 2. – P. 102–125. DOI: 10.1593/neo.81328

12. Исследование внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости измеряемого коэффициента диффузии при лимфомах / С. А. Хоружик [и др.] // Онкол. журн. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 77–85.

13. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом / С. А. Хоружик [и др.] // Онкол. журн. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 43–48.

14. Хоружик, С. А. Диагностическая эффективность диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела при очаговом и диффузном поражении костного мозга у пациентов с лимфомой / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Мед. визуализация. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 66–81.

15. Хоружик, С. А. Основы КТ-визуализации. Часть 2. Постпроцессинговая обработка изображений / С. А. Хоружик, А. Н. Михайлов // Радиология-Практика. – 2011, № 4. – С. 52–65.

16. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: comparison with CT in a prospective multicenter study / T. C. Kwee [et al.] // J. of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – Vol. 40, N 1. – P. 26–36. DOI: 10.1002/jmri.24356

17. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study / C. Klenk [et al.] // Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, N 3. – P. 275–285. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70021-x

18. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging / B. R. Hoane [et al.] // Blood. – 1991. – Vol. 78, N 3. – P. 728–738.

19. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET / H. J. Adams [et al.] // Europ. Radiology. – 2013. – Vol. 23, N 8. – P. 2271–2278. DOI: 10.1007/s00330-013-2835-9

20. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification / B. D. Cheson [et al.] // J. of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 32, N 27. – P. 3059–3068. DOI: 10.1200/jco.2013.54.8800

21. Crewson, P. E. Reader agreement studies / P. E. Crewson // Amer. J. of Roentgenology. – 2005. – Vol. 184, N 5. – P. 1391–1397. DOI: 10.2214/ajr.184.5.01841391

22. Shanbhag, S. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress / S. Shanbhag, R. F. Ambinder // CA: A Cancer J. for Clinicians. – 2017. – Vol. 68, N 2. – P. 116–132. DOI: 10.3322/caac.21438

23. Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: non-hodgkin lymphoma // National Cancer Institute [Electronic resource]. – Mode of access : https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html. – Date of access : 05.02.2018.

24. Radiation exposure and mortality risk from CT and PET imaging of patients with malignant lymphoma / R. A. Nievelstein [et al.] // Europ. Radiology. – 2012. – 22, N 9. – P. 1946–1954. DOI: 10.1007/s00330-012-2447-9

25. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma / A. Balbo-Mussetto [et al.] // Clinical Radiology. – 2016. – Vol. 71, N 3. – P. 271–279. DOI: 10.1016/j.crad.2015.11.018

26. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma (Version 1.2018) [Electronic resource]. – Mode of access : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. – Date of access : 05.02.2018.

27. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Dreyling [et al.] // Annals of Oncology. – 2016. – Vol. 27, suppl. 5. – P. v83–v90. DOI: 10.1093/annonc/mdx020

28. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / Д. Т. Абдурахманов [и др.] ; под ред. И. В. Поддубной, В. Г. Савченко. – М. : Типография ООО «Буки Веди», 2016. – 324 с.

29. Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: patient experience / H. J. Adams [et al.] // European J. of Radiology. – 2014. – Vol. 83, N 1. – P. 163–166. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.10.008

30. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for the initial staging of malignant lymphoma: comparison to computed tomography / T. C. Kwee [et al.] // Investigative Radiology. – 2009. – Vol. 44, N 10. – P. 683–690. DOI: 10.1097/rli.0b013e3181afbb36

31. Kharuzhyk, S. Comparison of whole-body diffusion-weighted MRI and PET/CT in staging lymphoma / S. Kharuzhyk, E. Zhavrid, R. Sakovich // The 73rd Korean Congress of Radiology: Abstract Book. – Seoul, Korea, 2017. – P. 441.

References

1. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A., Harris N. L, Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G. A., Zelenetz A. D., Jaffe E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016, vol. 127, no. 20, pp. 2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569

2. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A. Statistics of cancer diseases in the republic of Belarus (2007–2016). Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2017. 286 p. (in Russian).

3. Stensheim H., Møller B., van Dijk T., Fosså S. D. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no. 1, pp. 45–51. DOI: 10.1200/jco.2008.17.4110

4. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V. Lymphoma staging system: historical aspects and current state. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2014, vol. 8, no. 3, pp. 66–72 (in Russian).

5. Averkin Yu. I., Antonenkova Nina N., Antonenkova Nat. N., Artemova N. A., Baranov E. V., Belotserkovskii I. V., Veyalkin I. V., Danilova L. I., Demidchik Yu. E., Ermakov N. B., Zhavrid E. A., Zharkov V. V., Zhukovets A. G., Zhuravlev V. A., Kosenko I. A., Kokhnyuk V. T., Krutilina N. I., Kurchin V. P., Mavrichev A. S., Mavrichev S. A., Mal'kevich V. T.,

Mashevskii A. A., Matylevich O. P., Minailo I. I., Minich A. A., Moiseev P. I., Naumenko L. V., Polyakov S. L., Prokhorova V. I., Putyrskii L. A., Radyuk D. V., Rebeko I. V., Rolevich A. I., Smeyanovich V. A., Sachivko N. V., Slobina E. L., Smolyakova R. M., Trich T. V., Khil'chenko E. I., Shan'ko Yu. G., Shapoval E. V., Shmak A. I. *Algorithms of diagnostics and treatment of malignant new growths. Iss. 2*. Minsk, Professional'nye izdaniya Publ., 2012. 508 p.

6. Kharuzhyk S. A., Leusik E. A. Repeated computed tomography examinations: radiation dose and radiation risk in malignant lymphomas. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2014, vol. 54, no. 5, pp. 466–473 (in Russian).

7. Kharuzhyk S. A. Magnetic resonance imaging in medical practice. *Zdravookhranenie* [Health Care], 2016, no. 8, pp. 40–47 (in Russian).

8. Kharuzhyk S. A., Mikhailov A. N. Fundamentals of CT visualization. Pt. 1. Images viewing and quantification. *Radiologiya-Praktika* [Radiology-Practice], 2011, no. 3, pp. 62–75 (in Russian).

9. Kharuzhyk S. A. Can whole body magnetic resonance imaging replace X-ray computed tomography, bone scan and biopsy in the diagnosis of bone marrow involvement in patients with lymphoma? Comparison of their diagnostic and economic effectiveness. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University,* 2017, vol. 16, no. 1, pp. 59–70 (in Russian).

10. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A. Optimization of magnetic resonance tomographic criteria of bone marrow involvement in lymphomas. *Ukraïns'kii radiologichnii zhurnal* [Ukrainian Journal of Radiology], 2017, vol. 25, no. 1, pp. 5–12 (in Russian).

11. Padhani A. R., Liu G., Koh D. M., Chenevert T. L., Thoeny H. C., Takahara T., Dzik-Jurasz A., Ross B. D., Van Cauteren M., Collins D., Hammoud D. A., Rustin G. J., Taouli B., Choyke P. L. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*, 2009, vol. 11, no. 2, pp. 102–125. DOI: 10.1593/neo.81328

12. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Karman A. V., Shimanets S. V., Yatskov N. N. Investigation of intra- and inter-observer reproducibility of the apparent diffusion coefficient in lymphomas. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2016, vol. 10, no. 3, pp. 77–85 (in Russian).

13. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V., Portasova N. P., Karman E. I., Karman A. V. Possibilities of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to X-ray computed tomography in staging lymphoma. *Onkologicheskii zhurnal* [Oncological Journal], 2015, vol. 9, no. 1, pp. 43–48 (in Russian).

14. Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V. Diagnostic effectiveness of whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in focal and diffuse bone marrow involvement in patients with lymphoma. *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical Visualization], 2017, vol. 21, no. 5, pp. 66–81 (in Russian).

15. Kharuzhyk S. A., Mikhailov A. N. Fundamentals of CT visualization. Pt. 2. Images postprocessing. *Radiologiya-Praktika* [Radiology-Practice], 2011, no. 4, pp. 52–65 (in Russian).

16. Kwee T. C., Vermoolen M. A., Akkerman E. A., Kersten M. J., Fijnheer R., Ludwig I., Beek F. J., van Leeuwen M. S., Bierings M. B., Bruin M. C., Zsíros J., Quarles van Ufford H. M., de Klerk J. M., Adam J., Stoker J., Uiterwaal C. S., Nievelstein R. A. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for staging lymphoma: comparison with CT in a prospective multicenter study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2014, vol. 40, no. 1, pp. 26–36. DOI: 10.1002/jmri.24356

17. Klenk C., Gawande R., Uslu L., Khurana A., Qiu D., Quon A., Doing J., Rosenberg J., Luna-Fineman S., Moseley M., Daldrup-Link H. E. Ionising radiation-free whole-body MRI versus (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT scans for children and young adults with cancer: a prospective, non-randomised, single-centre study. *Lancet Oncology*, 2014, vol. 15, no. 3, pp. 275–285. DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70021-x

18. Hoane B. R., Shields A. F., Porter B. A., Shulman H. M. Detection of lymphomatous bone marrow involvement with magnetic resonance imaging. *Blood*, 1991, vol. 78, no. 3, pp. 728–738.

19. Adams H. J., Kwee T. C., Vermoolen M. A., de Keizer B., de Klerk J. M., Adam J. A., Fijnheer R., Kersten M. J., Stoker J., Nievelstein R. A. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. *European Radiology*, 2013, vol. 23, no. 8, pp. 2271–2278. DOI: 10.1007/s00330-013-2835-9

20. Cheson B. D., Fisher R. I., Barrington S. F., Cavalli F., Schwartz L. H., Zucca E., Lister T. A. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, no. 27, pp. 3059–3068. DOI: 10.1200/jco.2013.54.8800

21. Crewson P. E. Reader agreement studies. *American Journal of Roentgenology*, 2005, vol. 184, no. 5, pp. 1391–1397. DOI: 10.2214/ajr.184.5.01841391

22. Shanbhag S., Ambinder R. F. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2017, vol. 68, no. 2, pp. 116–132. DOI: 10.3322/caac.21438

23. Surveillance, epidemiology, and end results program. cancer stat facts: Non-Hodgkin lymphoma. *National Cancer Institute*. Available at: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html (accessed 5 February 2018).

24. Nievelstein R. A., Quarles van Ufford H. M., Kwee T. C., Bierings M. B., Ludwig I., Beek F. J., de Klerk J. M., Mali W. P., de Bruin P. W., Geleijns J. Radiation exposure and mortality risk from CT and PET imaging of patients with malignant lymphoma. *European Radiology*, 2012, vol. 22, no. 9, pp. 1946–1954. DOI: 10.1007/s00330-012-2447-9

25. Balbo-Mussetto A., Cirillo S., Bruna R., Gueli A., Saviolo C., Petracchini M., Fornari A., Lario C. V., Gottardi D., De Crescenzo A., Tarella C. Whole-body MRI with diffusion-weighted imaging: a valuable alternative to contrast-enhanced CT for initial staging of aggressive lymphoma. *Clinical Radiology*, 2016, vol. 71, no. 3, pp. 271–279. DOI: 10.1016/j.crad.2015.11.018

26. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma (version 1.2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (accessed 5 February 2018).

27. Dreyling M., Ghielmini M., Rule S., Salles G., Vitolo U., Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, suppl. 5, pp. v83–v90. DOI: 10.1093/annonc/mdx020

28. Abdurakhmanov D. T., Abuzarova G. R., Al'-Radi L. S., Babicheva L. G., Baikov V. V., Baryakh E. A., Belousova I. E., Byalik T. E., Vinogradova Yu. N., Vorob'ev V. I., Votyakova O. M., Gorenkova L. G., Demina E. A., Zheludkova O. G., Zaritskii A. Yu., Il'in N. V., Kaplanov K. D., Kovrigina A. M., Konstantinova T. S., Kravchenko S. K., Krivolapov Yu. A., Kuz'min A. A., Lopatkina T. N., Lugovskaya S. A., Matsionis A. E., Mendeleeva L. P., Mikhailova N. B., Mukhortova O. V., Myakova N. V., Nikitin E. A., Osmanov E. A., Poddubnaya I. V., Popova M. O., Pospelova T. I., Ptushkin V. V., Roitman E. V., Samoilova O. S., Samochatova E. V., Snegovoi A. V., Sotnikov V. M., Stadnik E. A., Stefanov D. N., Trofimova O. P., Tumyan G. S., Shmakov R. G., Yurin O. G. *Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases*. Moscow, Tipografiya OOO "Buki Vedi" Publ., 2016. 324 p. (in Russian).

29. Adams H. J., Kwee T. C., Vermoolen M. A., Ludwig I., Bierings M. B., Nievelstein R. A. Whole-body MRI vs. CT for staging lymphoma: patient experience. *European Journal of Radiology*, 2014, vol. 83, no. 1, pp. 163–166. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.10.008

30. Kwee T. C., van Ufford H. M., Beek F. J., Takahara T., Uiterwaal C. S., Bierings M. B., Ludwig I., Fijnheer R., Nievelstein R. A. Whole-body MRI, including diffusion-weighted imaging, for the initial staging of malignant lymphoma: comparison to computed tomography. *Investigative Radiology*, 2009, vol. 44, no. 10, pp. 683–690. DOI: 10.1097/rli.0b013e3181afbb36

31. Kharuzhyk S., Zhavrid E., Sakovich R. Comparison of whole-body diffusion-weighted MRI and PET/CT in staging lymphoma. *The 73rd Korean Congress of Radiology: Abstract Book*. Seoul (Korea), 2017, p. 441.

Информация об авторах

Хоружик Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, врач МРТ. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: skharuzhyk@nld.by.

Жаврид Эдвард Антонович – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, профессор. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: e.zhavrid@gmail.com.

Сачивко Нина Владимировна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: nsachivko@tut.by.

Information about the authors

Siarhei A. Kharuzhyk – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, doctor of MRI. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: skharuzhyk@nld.by.

Edvard A. Zhavrid – D. Sc. (Med.), Chief researcher, Professor. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: e.zhavrid@gmail.com.

Nina V. Sachivko – Ph. D. (Med.), Leading researcher. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). nsachivko@tut.by.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 615.324:577.112
https://doi.org/ 10.29235/1814-6023-2018-15-2-199-206

Поступила в редакцию 29.01.2018
Received 29.01.2018

Т. И. Терпинская[1], А. В. Осипов[2], С. Б. Кондрашова[1], В. С. Улащик[1], Ю. Н. Уткин[2]

[1]Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
[2]Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва, Российская Федерация

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-КОБРАТОКСИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ИНДУЦИРОВАННЫЙ БЕССЫВОРОТОЧНОЙ СРЕДОЙ В КЛЕТКАХ ГЛИОМЫ С6

Аннотация. На модели клеток глиомы С6 показано, что роль никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) в регуляции окислительно-восстановительного баланса по-разному проявляется в различных условиях культивирования. В бессывороточной среде ингибитор нАХР альфа-кобратоксин противодействует окислительному стрессу, повышая активность супероксиддисмутазы и каталазы, уровень восстановленного глутатиона и снижая концентрацию малонового диальдегида.

Ключевые слова: никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, альфа-кобратоксин, супероксид, глутатион, супероксиддисмутаза

Для цитирования: Влияние альфа-кобратоксин на окислительный стресс, индуцированный бессывороточной средой в клетках глиомы С6 / Т. И. Терпинская [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – № 2. – С. 199–206. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-199-206

T. I. Terpinskaya[1], A. V. Osipov[2], S. B. Kondrashova[1], V. S. Ulashchyk[1], Y. N. Utkin[2]

[1]Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
[2]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

EFFECT OF ALPHA-COBRATOXIN ON THE OXIDATIVE STRESS INDUCED BY A SERUM-FREE MEDIUM IN C6 GLIOMA CELLS

Abstract. The model studies on C6 glioma cells showed that the role of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) in the regulation of the redox balance varies under different cultivation conditions. In a serum-free medium, the inhibitor of nAXP alpha-cobratoxin alleviates the oxidative stress that is manifested in an increase in the activity of superoxide dismutase and catalase, the level of reduced glutathione and in a decrease in the concentration of malonic dialdehyde.

Keywords: nicotinic acetylcholine receptors, alpha-cobratoxin, superoxide, glutathione, superoxide dismutase

For citation: Terpinskaya T. I., Osipov A. V., Kondrashova S. B., Ulashchyk V. S., Utkin Y. N. Effect of alpha-cobratoxin on the oxidative stress induced by a serum-free medium in C6 glioma cells. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Serya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, no. 2, pp. 199–206 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-199-206

Введение. Окислительный стресс является результатом дисбаланса между количеством образующихся в клетке активных форм кислорода и ее способностью нейтрализовать реакционноспособные продукты. Нарушения в нормальном окислительно-восстановительном состоянии клеток могут вызывать токсические эффекты вследствие повреждения белков, липидов и ДНК реакционноспособными формами кислорода, такими как производимые митохондриями пероксиды и свободные радикалы. Помимо этого, некоторые реактивные формы действуют как внутриклеточные мессенджеры окислительно-восстановительной сигнализации. Таким образом, окислительный стресс может вызвать нарушения нормальных механизмов клеточной сигнализации. Клетки продуцируют антиоксиданты, которые противостоят вредному воздействию окислительных форм. Эти антиоксиданты разделяют на две основные группы: ферментативные, такие как супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатион-S-трансфераза и др., и неферментативные, такие как глутатион, тиоредоксин, витамины А, Е и С, флавоноиды и др.

В регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза клетки участвует большое количество ферментов и рецепторных белков. В частности, имеются данные об участии в этом процессе никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР). Последние относятся к суперсемейству лиганд-управляемых ионных каналов и состоят из пяти трансмембранных субъединиц. Фармакологические свойства нАХР зависят от набора субъединиц, составляющих рецептор. Эти рецепторы широко экспрессированы как на нервных клетках, так и на клетках ненейронального происхождения. Наиболее хорошо изучена роль нАХР в передаче нервного импульса. Наряду с этим в последние годы повышенный интерес вызывает изучение функций нейрорецепторов, непосредственно не связанных с передачей нервного сигнала. Так, в ряде экспериментов показано, что активация нАХР способствует развитию окислительного стресса в клетках [1–3]. Это согласуется с тем фактом, что активатор нАХР никотин является фактором риска развития рака бронхов и легких [4], молочной железы [5], хронических болезней почек [6], когда окислительные процессы в организме значительно интенсифицируются.

С другой стороны, стимуляция нАХР может вызывать и уменьшение интенсивности окислительного стресса. Например, показано снижение степени окислительного стресса в клетках микроглии при стимуляции нАХР никотином [7], в нейронах и астроцитах – при активации нАХР ацетилхолином [8] или никотином [9], в клетках мозга мышей – при активации агонистом нАХР α7-типа [10].

Механизмы участия нАХР в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза изучены недостаточно, а факторы, определяющие роль этих рецепторов в генерации активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защите организма, не выявлены. Это не позволяет сделать вывод о том, при каких условиях активация нАХР будет способствовать нарастанию, а при каких – падению интенсивности окислительного стресса.

Цель данной работы – изучение роли нАХР в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза клетки в различных условиях культивирования.

В ряде работ показано, что в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза клеток участвуют нАХР, состоящие из α7-субъединиц [6, 10]. Поэтому для блокирования нАХР в нашем исследовании использован α-кобратоксин (α-кт) – антагонист гомопентамерных нейронных нАХР, включающих α7-α10 субъединицы [11]. Ранее в работах [12, 13] было обнаружено, что клетки глиомы С6 экспрессируют нАХР α7-типа. Учитывая эти данные, нами исследовано влияние α-кт на ряд параметров окислительно-восстановительного баланса клеток глиомы С6. В качестве индукторов стресса применяли культивирование клеток в бессывороточной среде и форболмиристатацетат (ФМА) – активатор протеинкиназы С.

Материалы и методы исследования. *Клеточная линия:* исследование проведено на клетках глиомы С6 крысы (коллекция РНПЦ эпидемиологии и микробиологии).

Реактивы: форбол-12-миристат-13-ацетат (ФМА, Sigma), тиобарбитуровая кислота, тритон Х-100, сульфат железа ($FeSO_4$), азид натрия (AppliChem, Германия), дигидрокверцетин (Sigma, Индия), HCl («Беллесхимкомплект», Беларусь), трилон Б, молибдат аммония, перекись водорода, калий фосфорнокислый однозамещенный (K_2HPO_4), калий фосфорнокислый двузамещенный ($KH_2PO_4 \cdot 3H_2O$), янтарная кислота («Пять океанов», Беларусь), хлороформ («Экос-1», Россия), метанол (Honeywell, США), ЭДТА (Roth, Германия), 0,9 % NaCl («Несвижский завод медпрепаратов», Беларусь), феррицианид калия (Chem, Франция); MitoSOX Red, Molecular Probes (Life technologies, США). Выделение α-кт из яда кобры Naja kaouthia осуществляли способом, приведенным в работе [14].

Среды и компоненты сред для культивирования: ДМЕМ D6546, антибиотики (пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В), раствор Хэнкса, DMSO (Sigma); эмбриональная телячья сыворотка (ЭТС) (HyClone, Thermo Scientific).

Методы. Для опыта клеточную суспензию в среде DMEM с добавлением 10 %-ной ЭТС и антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В), согласно инструкциям производителя, вносили в чашки Петри (100×20 мм, Corning), культивировали сутки при 37 °С и 5 % CO_2. Затем среду в чашках заменяли, заливая половину чашек полной, половину – бессывороточной средой, и культивировали в течение суток. После этого в чашки Петри вносили ФМА до

конечной концентрации 100 нМ или α-кт до конечной концентрации 1 нМ или оба препарата в указанных концентрациях. Через 22 ч получали образцы клеток для анализа. Количество проб в каждой серии – 5.

Концентрацию митохондриального супероксида оценивали с помощью красителя MitoSOX Red. Окрашенные согласно рекомендациям производителя клетки анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (Becton Dickinson) с программным обеспечением Diva 7.0.

Определяли концентрацию и общее количество клеток в чашках Петри. Клетки отмывали от культуральной среды фосфатным буфером и лизировали с помощью специальной смеси, содержащей 10 % 10-кратного концентрированного лизирующего буфера следующего состава: 20 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 1 мМ Na_2 ЭДТА; 1 мМ ЭГТА, 1 % Тритона, 2,5 мМ пирофосфата натрия, 1 мМ β-глицерофосфата, 4 % ингибитора протеаз и 1 % фенилметилсульфонилфторида. В лизатах клеток определяли активность каталазы – согласно методике [15], активность супероксиддисмутазы (СОД) – согласно методике [16] с использованием коммерческих тест-систем (УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси»), содержание малонового диальдегида (МДА) – с помощью метода [17], концентрацию восстановленного глутатиона – по методу [18]. Количество каждого из исследованных показателей приведено из расчета на одну клетку.

Обработку данных проводили стандартными статистическими методами с помощью пакетов программ Statistica 7 и Excel. Нормальность распределения проверяли при помощи теста Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней. Достоверность отличий указана согласно критерию Манна–Уитни. Различия между сериями считали достоверными при уровне значимости $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Повышение уровня АФК, к которым относится митохондриальный супероксид, – один из основных признаков развития окислительного стресса. ФМА является индуктором стресса, будучи активатором протеинкиназы С (РКС), участвующей в регуляции окислительного стресса и апоптоза. ФМА способствует переходу ряда изоформ РКС из цитоплазмы в мембраны (в частности, в митохондриальную мембрану), активации РКС и усилению генерации АФК [19, 20].

В наших экспериментах установлено, что ФМА способствовал увеличению уровня митохондриального супероксида в клетках глиомы С6, культивируемых в среде, содержащей сыворотку. Блокатор н-АХР α-кт в 5 раз снижал ФМА-индуцированное повышение уровня митохондриального супероксида (рис. 1). Эти данные свидетельствуют об участии нАХР в развитии ФМА-индуцированного митохондриального стресса.

Механизмы действия нАХР на окислительно-восстановительный баланс клеток раскрыты не полностью. Они могут быть связаны с активацией киназ ERK1/2, JNK, p38, транскрипционного фактора NF-κB и увеличением соотношения Bax/Bcl-2 [3, 21]. Возможно, при ФМА-индуцированном стрессе играет роль влияние нАХР на внутриклеточное содержание кальция, так как для активации классических изоформ РКС требуются не только ФМА или другие структурные аналоги диацилглицерола, но и ионы кальция [22]. Известно, что нАХР способны эффективно повышать цитоплазматический уровень Ca^{2+}, будучи проницаемы для этих ионов, а также активируя другие типы кальциевых каналов [23].

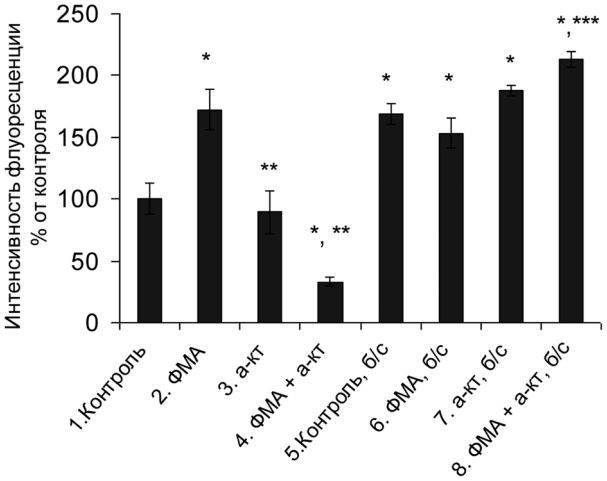


Рис. 1. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфакобротоксина (α-кт) (б/с – бессывороточная среда) на концентрацию митохондриального супероксида в клетках глиомы С6 (по интенсивности флуоресценции MitoSOX Red). * – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем (серия 1), ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 2, *** – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 5

Fig. 1. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α-ct (б/с – serum-free medium) on the concentration of mitochondrial superoxide in C6 glioma cells (based on MitoSOX Red fluorescence intensity). * – $p < 0.05$ in comparison to the control (series 1), ** – $p < 0.05$ in comparison to series 2, *** – $p < 0.05$ in comparison to series 5

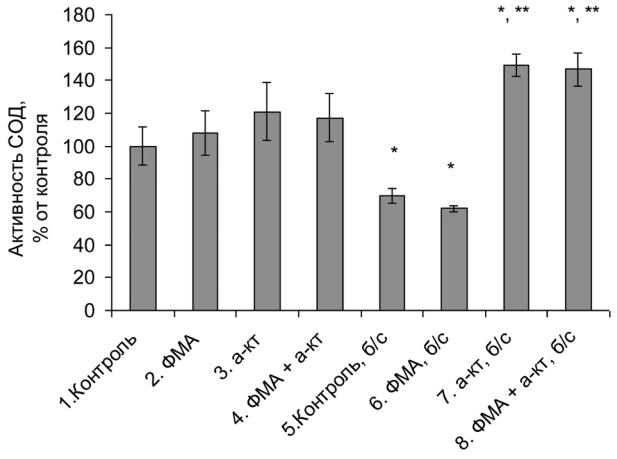


Рис. 2. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфакоботоксина (α-кт) (б/с – бессывороточная среда) на активность супероксиддисмутазы (СОД) в клетках глиомы С6. * – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем (серия 1), ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 5

Fig. 2. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α- ct (б/с – serum-free medium) on the activity of superoxide dismutase (SOD) in C6 glioma cells. * – $p < 0.05$ in comparison to the control (series 1), ** – $p < 0.05$ in comparison to series 5

Согласно нашим результатам, бессывороточная среда явилась стрессовым фактором и способствовала повышению уровня митохондриального супероксида, который возрастал в еще большей степени при совместном действии ФМА и α-кт. Можно сделать вывод о том, что при отсутствии сыворотки механизмы регуляции окислительного стресса отличаются от таковых в нормальных условиях (при наличии компонентов сыворотки). Возможно, значительное влияние оказывают содержащиеся в сыворотке антиоксиданты, а также ростовые факторы, участвующие в механизмах регуляции окислительного стресса [24–26].

Одним из ферментов, противодействующих развитию окислительного стресса, является СОД, катализирующая дисмутацию супероксид-аниона в перекись водорода и кислород. В наших экспериментах под влиянием α-кт в среде, содержащей сыворотку, наблюдалась тенденция к повышению активности СОД (рис. 2).

В бессывороточной среде под действием α-кт активность этого фермента в клетках двукратно возрастала, причем эффект не зависел от присутствия ФМА. Возможно, это следствие субстратной активации супероксидом, уровень которого был несколько повышен в бессывороточной среде под влиянием α-кт (см. рис. 1).

Как видно из представленных результатов, ингибирование нАХР при отсутствии ЭТС в среде культивирования связано со значительным увеличением активности СОД. Это дает основание полагать, что функционирующие нАХР способствуют снижению активности фермента.

Еще одним антиоксидантным ферментом является каталаза, разлагающая перекись водорода на воду и молекулярный кислород. Нами не выявлено статистически значимого влияния ФМА и α-кт на активность каталазы в клетках, культивируемых в присутствии ЭТС. В клетках, культивируемых в бессывороточной среде, активность каталазы имела тенденцию к снижению, а ФМА и α-кт по отдельности (но не вместе) несколько повышали этот показатель (рис. 3).

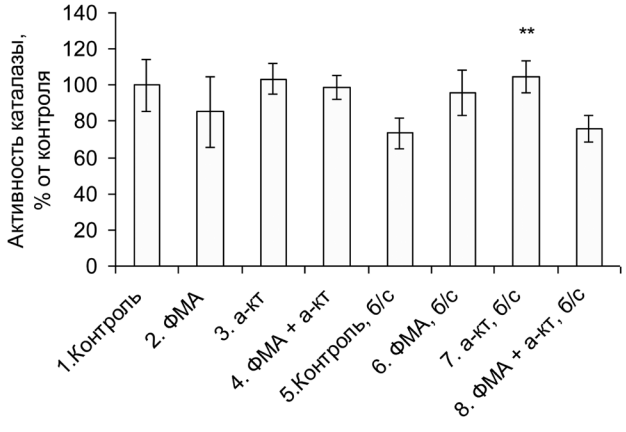


Рис. 3. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфакоботоксина (α-кт) (б/с – бессывороточная среда) на активность каталазы в клетках глиомы С6. ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 5

Fig. 3. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α-ct (б/с – serum-free medium) on catalase activity in C6 glioma cells. ** – $p < 0.05$ in comparison to series 5

Глутатион – основной неферментативный антиоксидант клетки. С участием глутатиона восстанавливаются дисульфидные связи, образующиеся между остатками цистеина в белках при окислении. При этом глутатион окисляется и превращается в дисульфид глутатиона. Уровень восстановленного глутатиона восполняется с участием фермента глутатионредуктазы с потреблением НАДФН. Окисленный коэнзим НАДФ+ вновь восстанавливается посредством нескольких энзимов, включая ферменты пентозофосфатного пути, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, оксалоацетат-декарбоксилирующую малатдегидрогеназу, НАДФ+-изоционат-дегидрогеназу [27].

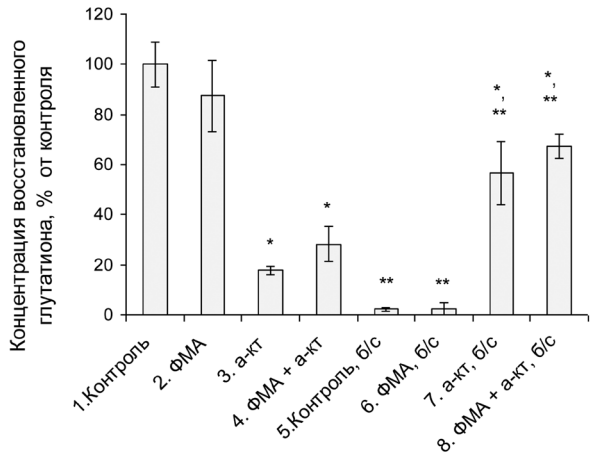


Рис. 4. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α-кт) (б/с – бессывороточная среда) на уровень восстановленного глутатиона в клетках глиомы С6. * – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 1; ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 5

Fig. 4. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α-ct (б/с – serum-free medium) on the level of reduced glutathione in C6 glioma cells. * – $p < 0.05$ in comparison to the control (series 1), ** – $p < 0.05$ in comparison to series 5

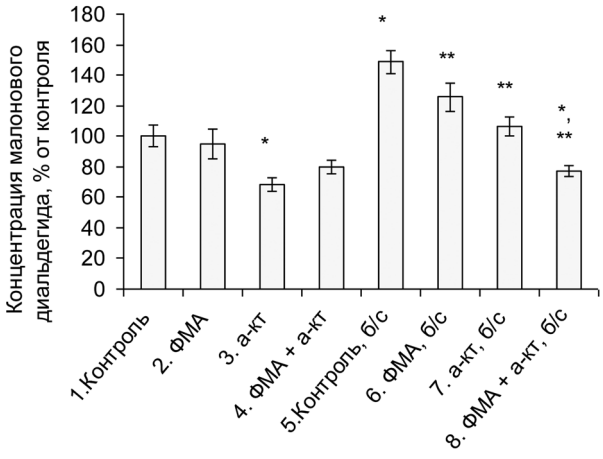


Рис. 5. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α-кт) (б/с – бессывороточная среда) на уровень малонового диальдегида в клетках глиомы С6. * – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 1; ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с серией 5

Fig. 5. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α- ct (б/с – serum-free medium) on the level of malonic dialdehyde in C6 glioma cells. * – $p < 0.05$ in comparison to the control (series 1), ** – $p < 0.05$ in comparison to series 5

Нами обнаружено, что в среде, содержащей ЭТС, α-кт в 5 раз снижал концентрацию восстановленного глутатиона в клетках (рис. 4), а в бессывороточной среде его концентрация была еще ниже. Вероятно, активность работы системы восстановления глутатиона зависит от наличия факторов сыворотки и функционирования нАХР. В бессывороточной среде α-кт способствовал росту уровня восстановленного глутатиона. Таким образом, наблюдалось разнонаправленное влияние нАХР на регулирование системы глутатиона в клетках, культивируемых при наличии или отсутствии сыворотки в среде.

МДА является маркером перекисного окисления липидов и одним из классических показателей повреждающего действия окислительного стресса на клеточные структуры.

Нами установлено, что ФМА не оказывал влияния на уровень МДА, а α-кт способствовал снижению его содержания в клетках, культивируемых в среде с ЭТС (рис. 5).

В клетках, культивируемых в бессывороточной среде, количество МДА возрастало. ФМА и α-кт уменьшали концентрацию МДА, особенно в присутствии обоих препаратов.

Возможно, это зависит, по крайней мере частично, от активности СОД, которая имеет тенденцию к повышению под действием α-кт при культивировании клеток в среде, содержащей сыворотку, или статистически достоверно повышается в бессывороточной среде (см. рис. 2). СОД проявляет защитное антиоксидантное действие, и, согласно имеющимся в литературе данным, активность этого фермента в клетках при индукции окислительного стресса обратно коррелирует с уровнем МДА [28].

В целом полученные нами результаты демонстрируют, что в среде, содержащей ЭТС, ингибирование нАХР препятствует ФМА-индуцированному повышению митохондриального супероксида и приводит к значительному снижению уровня восстановленного глутатиона. Это свидетельствует о вовлеченности нАХР в образование митохондриального супероксида при ФМА-индуцированном стрессе и в поддержание уровня восстановленного глутатиона.

В бессывороточной среде ингибирование нАХР приводит к повышению активности СОД и каталазы, а также к росту уровня восстановленного глутатиона. Это позволяет заключить, что в отсутствие факторов сыворотки функциональная активность нАХР подавляет работу антиоксидантных ферментов СОД и каталазы, а также системы восстановления глутатиона.

Заключение. Установлено, что вовлеченность нАХР в регуляцию окислительно-восстановительного баланса клеток глиомы С6 проявляется в их влиянии на генерацию митохондриального супероксида, активность антиоксидантых систем и уровень окислительного повреждения клеточных структур. Роль нАХР определяется наличием сывороточных факторов и условиями культивирования. В бессывороточной среде ингибитор нАХР альфа-кобратоксин противодействует окислительному стрессу, увеличивая активность супероксиддисмутазы и каталазы, уровень восстановленного глутатиона и уменьшая концентрацию малонового диальдегида.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке Белорусского фонда фундаментальных исследований (проект М16Р-171) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-54-00199).

Acknowledgements. This study was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (projects no. M16P-171) and by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 16-54-00199).

Список использованных источников

1. Nicotine mediates oxidative stress and apoptosis through cross talk between NOX1 and Bcl-2 in lung epithelial cells / F. Zanetti [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 76. – P. 173–184. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.002

2. Maternal nicotine exposure leads to higher liver oxidative stress and steatosis in adult rat offspring / E. P. Conceição [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2015. – Vol. 78. – P. 52–59. DOI: 10.1016/j.fct.2015.01.025

3. Nicotine induces podocyte apoptosis through increasing oxidative stress / X. Lan [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 12. – P. e0167071. DOI: 10.1371/journal.pone.0167071

4. Niu, X.-M. Acetylcholine receptor pathway in lung cancer: new twists to an old story / X.-M. Niu, S. Lu // World J. of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 5, N 4. – P. 667–676. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.667

5. Ion channals gated by acetilcholin by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery / Z. S. Wu [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. – 2015. – Vol. 36, N 8. – P. 895–907. DOI: 10.1038/aps.2015.66

6. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the α7-nicotinic acetylcholine receptor / G. Rezonzew [et al.] // Amer. J. of Physiology-Renal Physiology. – 2012. – Vol. 303, N 2. – P. F304–F312. DOI: 10.1152/ajprenal.00661.2011

7. Activation of nicotinic acetylcholine receptor prevents the production of reactive oxygen species in fibrillar β amyloid peptide (1-42)-stimulated microglia / J. H. Moon [et al.] // Experimental and Molecular Medicine. – 2008. – Vol. 40, N 1. – P. 11–18. DOI: 10.3858/emm.2008.40.1.11

8. Acetylcholine and antibodies against the acetylcholine receptor protect neurons and astrocytes against beta-amyloid toxicity / A. V. Kamynina [et al.] // Intern. J. of Biochemistry and Cell Biology. – 2013. – Vol. 45, N 4. – P. 899–907. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.01.011

9. Activation of α7 nicotinic acetylcholine receptors protects astrocytes against oxidative stress-induced apoptosis: implications for Parkinson's disease / Y. Liu [et al.] // Neuropharmacology. – 2015. – Vol. 91. – P. 87–96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.028

10. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist treatment reduces neuroinflammation, oxidative stress, and brain injury in mice with ischemic stroke and bone fracture / Z. Han [et al.] // J. of Neurochemistry. – 2014. – Vol. 131, N 4. – P. 498–508. DOI: 10.1111/jnc.12817

11. Nirthanan, S. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on / S. Nirthanan, M. C. Gwee // J. of Pharmacological Sciences. – 2004. – Vol. 94, N 1. – P. 1–17. DOI: 10.1254/jphs.94.1

12. Wang, Z. F. Huperzine A protects C6 rat glioma cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury / Z. F. Wang, X. C. Tang // FEBS Letters. – 2007. – Vol. 581, N 4. – P. 596–602. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.01.016

13. Niranjan, R. Melatonin attenuated mediators of neuroinflammation and alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression in lipopolysaccharide (LPS) stimulated rat astrocytoma cells, C6 / R. Niranjan, C. Nath, R. Shukla // Free Radical Research. – 2012. – Vol. 46, N 9. – P. 1167–1177. DOI: 10.3109/10715762.2012.697626

14. Dimeric α-cobratoxin X-ray structure: localization of intermolecular disulfides and possible mode of binding to nicotinic acetylcholine receptors / A. V. Osipov [et al.] // J. of Biological Chemistry. – 2012. – Vol. 287. – P. 6725–6734. DOI: 10.1074/jbc.M111.322313

15. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

16. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.

17. Oxy-radical metabolism and control of tumour growth / T. Galeotti [et al.] // Xenobiotica. – 1991. – Vol. 21, N 8. – P. 1041–1051. DOI: 10.3109/00498259109039544

18. Разыграев, А. В. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и 5,5′-дитиобис (2-нитробензойной кислоты) / А. В. Разыграев А. В. Арутюнян // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 13–16.

19. Modulation of mitochondrial metabolic function by phorbol 12-myristate 13-acetate through increased mitochondrial translocation of protein kinase Cα in C2C12 myocytes / Y. Wang [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 2006. – Vol. 72, N 7. – P. 881–892. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.032

20. The protein kinase C inhibitor Aeb071 (sotrastaurin) modulates migration and superoxide anion production by human neutrophils *in vitro* / F. Capsoni [et al.] // Intern. J. of Immunopathology and Pharmacology. – 2012. – Vol. 25, N 3. – P. 617–626. DOI: 10.1177/039463201202500308

21. Nicotine-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells / C. S. Kim [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, N 3. – P. e0152591. DOI: 10.1371/journal.pone.0152591

22. Steinberg, S. F. Mechanisms for redox-regulation of protein kinase C / S. F. Steinberg // Frontiers in Pharmacology. – 2015. – Vol. 6. – P. 128. DOI: 10.3389/fphar.2015.00128

23. Shen, J. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated calcium signaling in the nervous system / J. Shen, J. L. Yakel // Acta Pharmacologica Sinica. – 2009. – Vol. 30, N 6. – P. 673–680. DOI: 10.1038/aps.2009.64

24. Transforming growth factor-beta and oxidative stress interplay: implications in tumorigenesis and cancer progression / J. Krstić [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Vol. 2015. – 15 p. DOI: 10.1155/2015/654594

25. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress / A. Planavila [et al.] // Cardiovascular Research. – 2014. – Vol. 106, N 1. – P. 19–31. DOI: 10.1093/cvr/cvu263

26. Arda-Pirincci, P. The role of epidermal growth factor in prevention of oxidative injury and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats / P. Arda-Pirincci, S. Bolkent // Acta Histochemica. – 2014. – Vol. 116, N 1. – P. 167–175. DOI: 10.1016/j.acthis.2013.07.005

27. Lushchak, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification / V. I. Lushchak // Chemico-Biological Interactions. – 2014. – Vol. 224. – P. 164–175. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016

28. *In vitro* effect of sodium fluoride on malondialdehyde concentration and on superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in human erythrocytes / J. Gutiérrez-Salinas [et al.] // The Scientific World J. – 2013. – Vol. 2013. – 7 p. DOI: 10.1155/2013/864718

References

1. Zanetti F., Giacomello M., Donati Y., Carnesecchi S., Frieden M., Barazzone-Argiroffo C. Nicotine mediates oxidative stress and apoptosis through cross talk between NOX1 and Bcl-2 in lung epithelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, vol. 76, pp. 173–84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.002

2. Conceição E. P., Peixoto-Silva N., Pinheiro C. R., Oliveira E., Moura E. G., Lisboa P. C. Maternal nicotine exposure leads to higher liver oxidative stress and steatosis in adult rat offspring. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, vol. 78, pp. 52–59. DOI: 10.1016/j.fct.2015.01.025

3. Lan X., Lederman R., Eng J. M., Shoshtari S. S., Saleem M. A., Malhotra A., Singhal P. C. Nicotine induces podocyte apoptosis through increasing oxidative stress. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 12, p. e0167071. DOI: 10.1371/journal.pone.0167071

4. Niu X.-M., Lu S. Acetylcholine receptor pathway in lung cancer: new twists to an old story. *World Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 667–676. DOI: 10.5306/wjco.v5.i4.667

5. Wu Z. S., Cheng H., Jiang Y., Melcher K., Xu H. E. Ion channals gated by acetilcholin by acetylcholine and serotonin: structures, biology, and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, vol. 36, no. 8, pp. 895–907. DOI: 10.1038/aps.2015.66

6. Rezonzew G., Chumley P., Feng W., Hua P., Siegal G. P., Jaimes E. A. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the α7-nicotinic acetylcholine receptor. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2012, vol. 303, no. 2, pp. F304–F312. DOI: 10.1152/ajprenal.00661.2011

7. Moon J. H., Kim S. Y., Lee H. G., Kim S. U., Lee Y. B. Activation of nicotinic acetylcholine receptor prevents the production of reactive oxygen species in fibrillar β amyloid peptide (1-42)-stimulated microglia. *Experimental and Molecular Medicine*, 2008, vol. 40, no. 1, pp. 11–18. DOI: 10.3858/emm.2008.40.1.11

8. Kamynina A. V., Holmstrom K. M., Koroev D. O., Volpina O. M., Abramov A. Y. Acetylcholine and antibodies against the acetylcholine receptor protect neurons and astrocytes against beta-amyloid toxicity. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2013, vol. 45, no. 4, pp. 899–907. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.01.011

9. Liu Y., Zeng X., Hui Y., Zhu C., Wu J., Taylor D. H., Ji J., Fan W., Huang Z., Hu J. Activation of α7 nicotinic acetylcholine receptors protects astrocytes against oxidative stress-induced apoptosis: implications for Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 2015, vol. 91, pp. 87–96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.11.028

10. Han Z., Li L., Wang L., Degos V., Maze M., Su H. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist treatment reduces neuroinflammation, oxidative stress, and brain injury in mice with ischemic stroke and bone fracture. *Journal of Neurochemistry*, 2014, vol. 131, no. 4, pp. 498–508. DOI: 10.1111/jnc.12817

11. Nirthanan S., Gwee M. C. Three-finger alpha-neurotoxins and the nicotinic acetylcholine receptor, forty years on. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2004, vol. 94, no. 1, pp. 1–17. DOI: 10.1254/jphs.94.1

12. Wang Z. F., Tang X. C. Huperzine A protects C6 rat glioma cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury. *FEBS Letters*, 2007, vol. 581, no. 4, pp. 596–602. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.01.016

13. Niranjan R., Nath C., Shukla R. Melatonin attenuated mediators of neuroinflammation and alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression in lipopolysaccharide (LPS) stimulated rat astrocytoma cells, C6. *Free Radical Research*, 2012, vol. 46, no. 9, pp. 1167–1177. DOI: 10.3109/10715762.2012.697626

14. Osipov A. V., Rucktooa P., Kasheverov I. E., Filkin S. Y., Starkov V. G., Andreeva T. V., Sixma T. K., Bertrand D., Utkin Y. N., Tsetlin V. I. Dimeric α-cobratoxin X-ray structure: localization of intermolecular disulfides and possible mode of binding to nicotinic acetylcholine receptors. *Journal of Biological Chemistry,* 2012, vol. 287, pp. 6725–6734. DOI: 10.1074/jbc.M111.322313

15. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Maiorova I. G., Tokarev V. E. Method for determination of catalase activity. *Laboratornoye delo* [Laboratory Work], 1988, no. 1, pp. 16–19 (in Russian).

16. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the reaction of quercetin oxidation. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Questions of Medical Chemistry], 1990, vol. 36, no. 2, pp. 88–91 (in Russian).

17. Galeotti T., Masotti L., Borrello S., Casali E. Oxy-radical metabolism and control of tumour growth. *Xenobiotica*, 1991, vol. 21, no. 8, pp. 1041–1051. DOI: 10.3109/00498259109039544

18. Razygraev A. V., Arutyunyan A. V. Determination of human serum glutathione peroxidase activity, by using hydrogen peroxide and 5,5′-dithio-bis (2-nitrobenzoic acid). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2006, no. 6, pp. 13–16 (in Russian).

19. Wang Y., Biswas G., Prabu S. K., Avadhani N. G. Modulation of mitochondrial metabolic function by phorbol 12-myristate 13-acetate through increased mitochondrial translocation of protein kinase Cα in C2C12 myocytes. *Biochemical Pharmacology*, 2006, vol. 72, no. 7, pp. 881–892. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.032

20. Capsoni F., Ongari A. M., Reali E., Bosè F., Altomare G. F. The protein kinase C inhibitor Aeb071 (sotrastaurin) modulates migration and superoxide anion production by human neutrophils *in vitro*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2012, vol. 25, no. 3, pp. 617–626. DOI: 10.1177/039463201202500308

21. Kim C. S., Choi J. S., Joo S. Y., Bae E. H., Ma S. K., Lee J., Kim S. W. Nicotine-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3, p. e0152591. DOI: 10.1371/journal.pone.0152591

22. Steinberg S. F. Mechanisms for redox-regulation of protein kinase C. *Frontiers in Pharmacology*, 2015, vol. 6, p. 128. DOI: 10.3389/fphar.2015.00128

23. Shen J., Yakel J. L. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated calcium signaling in the nervous system. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, vol. 30, no. 6, pp. 673–680. DOI: 10.1038/aps.2009.64

24. Krstić J., Trivanović D., Mojsilović S., Santibanez J. F. Transforming growth factor-beta and oxidative stress interplay: implications in tumorigenesis and cancer progression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, vol. 2015. 15 p. DOI: 10.1155/2015/654594

25. Planavila A., Redondo-Angulo I., Ribas F., Garrabou G., Casademont J., Giralt M., Villarroya F. Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovascular Research*, 2014, vol. 106, no. 1, pp. 19–31. DOI: 10.1093/cvr/cvu263

26. Arda-Pirincci P., Bolkent S. The role of epidermal growth factor in prevention of oxidative injury and apoptosis induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Acta Histochemica*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 167–175. DOI: 10.1016/j.acthis.2013.07.005

27. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 2014, vol. 224, pp. 164–175. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016

28. Gutiérrez-Salinas J., García-Ortíz L., Morales González J. A., Hernández-Rodríguez S., Ramírez-García S., Núñez-Ramos N. R., Madrigal-Santillán E. *In vitro* effect of sodium fluoride on malondialdehyde concentration and on superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in human erythrocytes. *Scientific World Journal*, 2013, vol. 2013. 7 p. DOI: 10.1155/2013/864718

Информация об авторах

Терпинская Татьяна Ильинична – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: terpinskayat@mail.ru.

Осипов Алексей Валерьевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (ул. Миклухо-Маклая, 16/10, 117997, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: osipov-av@ya.ru.

Кондрашова Светлана Болеславовна – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: Svetlana.condraschova2011@yandex.ru.

Улащик Владимир Сергеевич – академик, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь).

Уткин Юрий Николаевич – д-р хим. наук, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН (ул. Миклухо-Маклая, 16/10, 117997, г. Москва, Российская Федерация). E-mail: yutkin@yandex.ru; utkin@mx.ibch.ru.

Information about the authors

Tatiana I. Terpinskaya – Ph. D. (Biol), Leading researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: terpinskayat@mail.ru.

Alexey V. Osipov – Ph. D. (Chem.), Senior researcher. Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (16/10, Miklouho-Maclai Str., 117997, Moscow, Russian Federation). E-mail: osipov-av@ya.ru.

Svetlana B. Kondrashova – Senior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: Svetlana.condraschova2011@yandex.ru.

Vladimir S. Ulashchyk – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Chief researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Yuri N. Utkin – D. Sc. (Chem.), Professor, Chief researcher. Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences (16/10, Miklouho-Maclai Str., 117997, Moscow, Russian Federation). E-mail: yutkin@yandex.ru; utkin@mx.ibch.ru.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.33-006.6:616-089(476)
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-207-214

Поступила в редакцию 23.10.2017
Received 23.10.2017

М. Ю. Ревтович[1], О. Г. Суконко[1], А. И. Шмак[1], О. В. Красько[2]

[1]Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь
[2]Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Резюме. Проведен анализ отдаленных результатов лечения 1065 радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов, у 103 выполнены комбинированные операции. Установлено статистически значимое влияние характера выполненной операции на количество послеоперационных осложнений (4,9 % после комбинированных операций, 1,1–3,4 % после стандартных) и частоту прогрессирования РЖ (39,8 % после комбинированных операций, 17,8–30,1 % после стандартных). Отмечено превалирование в структуре прогрессирования перитонеальной диссеминации, 4-летняя кумулятивная инцидентность которой после комбинированных операций составила 41,1 ± 0,3 %, а после стандартных варьировалась от 13,26 ± 0,02 до 27,27 ± 0,07 %. Последнее свидетельствует об относительной радикальности хирургического лечения при выходе опухоли за пределы желудочной стенки, что требует применения адъювантного лечения, направленного на профилактику прогрессирования РЖ, прежде всего сопровождающегося диссеминированным поражением брюшины.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированные операции, перитонеальная диссеминация

Для цитирования: Комбинированные операции у пациентов с резектабельным раком желудка / М. Ю. Ревтович [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 207–214. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-207-214

M. Yu. Reutovich[1], O. G. Sukonko[1], A. I. Shmak[1], O. V. Krasko[2]

[1]N. N. Alexandrov National Cancer Centre, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus
[2]United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

COMBINED OPERATIONS IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC CANCER

Abstract. The analysis of the long-term results of treatment of 1065 radically operated gastric cancer patients was carried out. 103 of them underwent combined operations. A statistically significant effect of the nature of the operation performed on the number of postoperative complications (4.9 % after combined operations, 1.1–3.4 % after standard operations) and the incidence of disease progression (39.8 % after combined operations, 17.8–30.1 % after standard operations). Prevalence in the structure of the progression of peritoneal dissemination was noted, the 4-year cumulative incidence of which after combined operations was 41.1 ± 0.3 % and after standard operations – from 13.26 ± 0.02 to 27.27 ± 0.07 %. The latter testifies to a relative radical surgical treatment when a tumor leaves the gastric wall, which requires the use of adjuvant treatment aimed at preventing the progression of gastric cancer, primarily with disseminated peritoneal lesions.

Keywords: gastric cancer, combined operations, peritoneal dissemination

For citation: Reutovich M. Yu., Sukonko O. G., Shmak A. I., Krasko O. V. Combined operations in patients with resectable gastric cancer. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 207–214 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-207-214

Введение. Одной из особенностей рака желудка (РЖ) является вовлечение в опухолевый процесс соседних органов – печени, поджелудочной железы, диафрагмы, толстой кишки и др., что зачастую служит причиной для отказа от выполнения радикального хирургического лечения, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих, как правило, тяжелую сопутствующую патологию. Благодаря усовершенствованию хирургической техники в последние десятилетия комбинированные хирургические операции при РЖ достаточно широко исполь-

зуются в клиниках, занимающихся лечением пациентов с данной патологией, из-за стремления обеспечить максимально возможную степень абластичности выполняемой операции – R0. В то же время ряд авторов сообщают об увеличении риска летальных исходов в раннем послеоперационном периоде, обусловленном травматичностью выполняемой операции [1, 2], что является причиной отказа от выполнения подобных операций более чем у 60 % пациентов [3]. Также сообщается о неблагоприятном отдаленном прогнозе заболевания, обусловленном, несмотря на радикальный характер проведенного лечения, распространенностью опухолевого процесса, особенно при наличии метастатического поражения регионарного лимфоколлектора [4, 5].

Цель исследования – оценить онкологическую эффективность комбинированных операций у пациентов с резектабельным раком желудка.

Материалы и методы исследования. Обследовано 1065 пациентов (640 мужчин и 425 женщин в возрасте от 23 до 89 лет (средний возраст 63 ± 12 лет)), радикально оперированных по поводу РЖ без перехода на пищевод. У 103 из них выполнены комбинированные операции, у 962 – стандартные радикальные. Неоадъювантное и адъювантное лечение у данных пациентов не проводилось. По гистологической структуре все удаленные опухоли представляли собой аденокарциномы различной степени дифференцировки.

Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитывали показатели выживаемости:

1) общей выживаемости (ОВ) – в качестве события при расчете принимали случаи летальности, связанные как с проведенным лечением, так и с наличием других (неонкологических) заболеваний [6];

2) канцер-специфической выживаемости (КСВ) – в качестве события при расчете принимали случаи летальности от причины, связанной с основным заболеванием.

Оценены показатели выживаемости и приведена их стандартная ошибка. Для оценки выживаемости использовали метод множительных оценок Каплана–Мейера, стандартную ошибку (SE) рассчитывали по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировали как «полное» при наличии данных о событии, при отсутствии такой информации – как «цензурированное». Сравнительный анализ выживаемости проводили с помощью теста log-rank Мантела–Кокса (log-rank test (Mantel-Cox)).

При оценке различных событий использовали анализ конкурирующих рисков [7], определяли инцидентность событий, проводили сравнение инцидентности для различных групп с помощью критерия Грея [8].

Статистический анализ данных выполняли с помощью статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием программ *survival* [9] и *cmprsk* [10].

Результаты и их обсуждение. Медиана наблюдения составила 48 мес., медиана до прогрессирования с формированием перитонеальной диссеминации – 10,1, медиана до появления прогрессирования с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов – 13,4, медиана до появления летальных исходов от неонкологической патологии – 13,3 мес.

Анализ показателей ОВ и КСВ продемонстрировал статистически значимые различия при оценке выживаемости у пациентов, перенесших стандартные радикальные и комбинированные операции, выразившееся в снижении продолжительности жизни пациентов после комбинированных операций, что может быть обусловлено более распространенным опухолевым процессом у пациентов после комбинированных операций (табл. 1).

Именно при опухолевом процессе, соответствующем pT4b (реже pT4a), чаще выполняются комбинированные операции, в то время как при pT1-3 – стандартные радикальные. Согласно литературным данным, прорастание опухолью серозной оболочки желудка (pT4a), равно как и переход опухоли на соседние структуры (pT4b), является неблагоприятным фактором в отношении прогноза ОВ и КСВ [11], что и является возможным объяснением статистически значимых различий в выживаемости у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов.

В то же время нельзя исключить влияние других составляющих, вносящих свой вклад в формирование показателей ОВ и КСВ. Поскольку при расчете ОВ в качестве события принимаются во внимание случаи летальности, связанные не только с прогрессированием основного заболевания (в данном случае РЖ), но и с проведенным лечением, а также с наличием других

Т а б л и ц а 1. **ОВ и КСВ в группах пациентов с различным объемом радикального хирургического лечения**

T a b l e 1. **Overall and cancer-specific survival rate in groups of patients with different volume of radical surgical treatment**

Тип операции	Общая выживаемость, %			Канцер-специфическая выживаемость, %		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	1-летняя	3-летняя	5-летняя
Гастрэктомия	84 ± 2	60 ± 3	49 ± 3	90 ± 2	69 ± 3	61 ± 3
Комбинированные операции*	71 ± 5	45 ± 5	–	80 ± 4	52 ± 6	45 ± 6
Субтотальная резекция желудка**	91 ± 1	75 ± 2	66 ± 2	95 ± 1	83 ± 2	77 ± 2
Критерий $p_{\text{log-rank}}$	<0,001			<0,001		

П р и м е ч а н и е. * – комбинированные гастрэктомия/субтотальная резекция желудка; ** – проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка.

(неонкологических) заболеваний [6], для уточнения влияния каждого из вышеперечисленных факторов на отдаленные результаты лечения проведен анализ конкурирующих рисков (табл. 2). Как следует из табл. 2, летальные исходы от причин, не связанных с основным заболеванием, одинаково часто наблюдались как при стандартных, так и при комбинированных операциях без статистически значимых различий между рассматриваемыми группами (p = 0,851). В то же время отмечалось статистически значимое влияние характера выполненной операции (стандартная радикальная или комбинированная) на следующие показатели:

1) количество послеоперационных осложнений, приведших к летальному исходу (при выполнении комбинированных операций количество летальных исходов, обусловленных послеоперационными осложнениями, было статистически значимо выше и наблюдалось у 4,9 % пациентов);

2) частоту прогрессирования основного заболевания (распространенный опухолевый процесс, требовавший выполнения мультиорганной резекции, сопровождался прогрессированием основного заболевания у 39,8 % пациентов).

Т а б л и ц а 2. **Частота летальных исходов в группах пациентов с различным объемом радикального хирургического лечения**

T a b l e 2. **The frequency of deaths in groups of patients with different volumes radical surgical treatment**

Тип операции	Всего пациентов	Частота летальных исходов		
		при прогрессировании РЖ (n = 252)	при осложнении лечения (n = 23)	от неонкологической патологии (n = 106)
Гастрэктомия	326	98 (30,1 %)	11 (3,4 %)	35 (10,7 %)
Комбинированные операции*	103	41 (39,8 %)	5 (4,9 %)	8 (7,8 %)
Субтотальная резекция желудка**	636	113 (17,8 %)	7 (1,1 %)	63 (9,9 %)
Критерий Грея конкурирующих рисков		p < 0,001	p = 0,010	p = 0,851

П р и м е ч а н и е. * – комбинированные гастрэктомия/субтотальная резекция желудка; ** – проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка.

Результаты нашего исследования сходны с данными литературы, согласно которым выполнение комбинированных операций сопровождается послеоперационными осложнениями и летальностью, превалирующими по частоте в сравнении со стандартными радикальными операциями [12–14]. Последнее подчеркивает важность совершенствования хирургической техники для профилактики развития осложнений и улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения. С другой стороны, обращает на себя внимание сопоставимость количества послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших комбинированные операции, и числа пациентов после стандартных радикальных гастрэктомий – 4,9 и 3,4 % соответственно. Последнее свидетельствует о том, что данная составляющая показателя ОВ в группе пациентов, перенес-

ших комбинированные операции, не влияет существенно на отдаленные результаты лечения и не может служить причиной для отказа от выполнения комбинированных операций.

Второй по значимости неблагоприятный фактор – степень распространенности опухолевого процесса (pT4bN0-3) в когорте пациентов, перенесших комбинированные операции. При этом, если категория pT4b является одинаковой для всей группы пациентов, перенесших комбинированные операции, то метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора может либо отсутствовать (pN0), либо варьироваться в пределах от pN1 до pN3. Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах является важным фактором неблагоприятного прогноза при РЖ, включая случаи распространенного опухолевого процесса с вовлечением соседних структур [15, 16]. Отмечено ухудшение 5-летней выживаемости после комбинированных операций в случае метастатического поражения регионарного лимфоколлектора. В частности, сообщается, что при pN0 общая выживаемость составляет 37,0–42,9 %, тогда как при pN1-3 – всего лишь 15,0–17,3 % [12, 14]. С учетом изложенного выше ряд авторов рекомендуют выполнять комбинированные операции только при отсутствии метастатического поражения регионарного лимфоколлектора [4, 5].

Для уточнения влияния факта метастатического поражения регионарного лимфоколлектора на отдаленные результаты лечения изучены показатели КСВ у пациентов с pN0 и pN1-3 (табл. 3).

Выполнение комбинированных операций как у пациентов с pN0, так и у пациентов с pN1-3 сопровождалось более низкими показателями КСВ, чем у перенесших стандартные операции.

Таблица 3. **КСВ в группах пациентов с различным объемом радикального хирургического лечения и при различной степени метастатического поражения регионарных лимфоузлов**

Table 3. **Cancer-specific survival rate in groups of patients with different volume of radical surgical treatment and different number of metastatic lymph nodes**

Характер выполненной операции	Канцер-специфическая выживаемость, %			$p_{\text{log-rank}}$
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	
Стандартная (pN0, Me 44 мес.)	98 ± 1	90 ± 1	87 ± 2	0,007
Комбинированная (pN0, Me 35 мес.)	97 ± 3	74 ± 9	69 ± 10	
Стандартная (pN1-3, Me 35 мес.)	88 ± 2	62 ± 3	50 ± 3	0,00016
Комбинированная (pN1-3, Me 16 мес.)	71 ± 6	39 ± 7	31 ± 8	

Примечание. $p_{\text{log-rank}}$ приведен с поправкой на множественность сравнений по Холму.

При сравнении КСВ у пациентов с одинаковой степенью поражения регионарных лимфоузлов отмечено, что наличие pN1-3 приводило к ухудшению КСВ (у пациентов с pN0 и pN1-3 $p_{\text{log-rank}} < 0{,}001$ для стандартных операций, $p_{\text{log-rank}} = 0{,}094$ для комбинированных операций). То есть метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора не оказывает влияния на отдаленные результаты хирургического лечения РЖ с pT4b и не может являться основанием для отказа от выполнения комбинированных операций у пациентов со степенью распространения опухолевого процесса, соответствующего pT4bN1-3.

Дополнительным аргументом в пользу выполнения комбинированных операций может быть и то, что, несмотря на худшие показатели КСВ и ее медианы после этих вмешательств, выполнение последних позволяет достичь 5-летней выживаемости (табл. 1, 3). Кроме того, следует подчеркнуть, что полученная нами медиана КСВ (16 мес.) практически в 2 раза превосходит литературные данные о результатах химиолучевого лечения данной категории пациентов [17]. Так, по данным L. Lowenfeld и соавт. [17], при проведении только химиолучевого лечения (в случае отказа пациентов от операции или наличия медицинских противопоказаний к ней) медиана общей выживаемости составила 8,31 мес., а без лечения – 2,23 мес. Возвращаясь к оценке влияния степени распространенности опухолевого процесса на показатели выживаемости радикально оперированных пациентов после стандартных и комбинированных операций, следует отметить, что при одинаковой степени метастатического поражения регионарного лимфоколлектора на последующее прогрессирование РЖ в первую очередь влияет выход первичной

опухоли за пределы желудочной стенки и переход ее на соседние структуры – pT4b, о чем свидетельствуют, согласно данным табл. 3, статистически значимые различия в показателях КСВ.

Для выяснения непосредственных причин, вносящих наибольший вклад в ухудшение отдаленных результатов лечения, проведена оценка кумулятивной инцидентности различных вариантов прогрессирования РЖ, а также случаев летальности от неоонкологической патологии (табл. 4). Отмечена высокая частота формирования канцероматоза после выполнения комбинированных операций, что согласуется с представлением о распространении опухолевых клеток в брюшной полости при инвазии опухолью серозной оболочки желудка и переходе ее на соседние структуры [18]. В то же время частота прогрессирования РЖ с формированием отдаленных лимфогематогенных метастазов, равно как и частота летальных исходов, обусловленная неонкологическими заболеваниями, не зависела от варианта выполненного хирургического лечения.

Т а б л и ц а 4. **Кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования РЖ и случаев неонкологической летальности при различном объеме хирургического лечения**

T a b l e 4. **Cumulative incidence of variants of progression of gastric cancer and cases of non-oncological lethality in groups of patients with different volume of surgical treatment**

Тип операции	Кумулятивная инцидентность					
	Перитонеальная диссеминация*		Лимфогематогенные метастазы**		Летальные исходы от неонкологической патологии	
	1-летняя	4-летняя	1-летняя	4-летняя	1-летняя	4-летняя
Гастрэктомия	13,57 ± 0,04	27,27 ± 0,07	5,26 ± 0,015	11,31 ± 0,03	5,84 ± 0,017	13,09 ± 0,04
Комбинированная гастрэктомия/ субтотальная резекция желудка	23,54 ± 0,18	41,10 ± 0,3	6,80 ± 0,06	9,08 ± 0,09	11,65 ± 0,005	11,65 ± 0,10
Проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка	7,28 ± 0,011	13,26 ± 0,02	3,17 ± 0,005	8,88 ± 0,015	4,26 ± 0,006	10,16 ± 0,017
p (критерий Грея)	<0,001		0,540		0,435	

П р и м е ч а н и е. * – включены пациенты с наличием перитонеальной диссеминации вне зависимости от наличия или отсутствия других отдаленных метастазов; ** – включены пациенты без диссеминации.

По данным литературы, оценка влияния комбинированных операций на частоту формирования канцероматоза в отдаленные сроки после радикальной операции неоднозначна. В частности, Kang L.-Y. и соавт. [19] не наблюдали различий в количестве случаев диссеминированного поражения брюшины в отдаленные сроки после стандартных радикальных и комбинированных операций. Результаты нашего исследования, напротив, продемонстрировали высокую частоту данного варианта прогрессирования РЖ в структуре случаев прогрессирования заболевания после выполнения комбинированных операций.

Таким образом, результаты анализа кумулятивной инцидентности вариантов прогрессирования РЖ свидетельствуют о том, что хирургический метод лечения при выходе опухолевого процесса за пределы желудка является относительно радикальным, поскольку в различные сроки после такого лечения возможно прогрессирование заболевания, наиболее частым вариантом которого является диссеминация опухоли по брюшине. Именно прогрессирование с формированием перитонеальной диссеминации при РЖ оказывает наибольшее влияние на показатели выживаемости радикально оперированных пациентов, особенно после комбинированных операций, составляя резерв для улучшения отдаленных результатов лечения. Очевидно, что использование адъювантного лечения, в частности адъювантной интраперитонеальной химиотерапии, позволит положительно повлиять и на выживаемость пациентов после стандартных радикальных операций, поскольку, как следует из табл. 4, выполнение последних также сопровождается прогрессированием заболевания в виде формирования канцероматоза, превосходящего по своей частоте другие варианты прогрессирования. Все изложенное выше обосновывает необходимость разработки и использования адъювантного лечения, направленного на предотвращение формирования канцероматоза в отдаленные сроки после радикальной операции.

По нашему мнению, а также согласно данным литературы, хирургический компонент при лечении местнораспространенного РЖ имеет первостепенное значение. По нашим данным, 5-летняя выживаемость при выполнении комбинированных операций составила более 50 %, что подчеркивает целесообразность подобного подхода при лечении пациентов с pT4b. В то же время проведение только лишь системной химиотерапиии у данной категории пациентов не позволяет добиться 5-летней выживаемости [20].

В дополнение к результатам настоящего исследования приведем еще ряд аргументов:

1) во время операции сложно, а иногда и невозможно установить истинное распространение опухоли на рядом расположенные структуры, что обусловлено явлениями паратуморозного воспаления, создающего эффект «ложного» врастания опухоли в соседние органы;

2) морфологическое подтверждение истинного врастания рака желудка в соседние органы имеет место только в 40 % случаев [12, 21];

3) использование рекомендуемой некоторыми авторами интраоперационной биопсии для подтверждения инвазии в соседние органы и/или структуры нарушает принцип абластичности выполняемой операции, создавая предпосылки для диссеминации опухолевых клеток [3, 22].

Выводы

1. Комбинированные операции при лечении местнораспространенного РЖ онкологически целесообразны, поскольку позволяют достигнуть 5-летней выживаемости пациентов и являются на сегодняшний день единственной возможностью достижения долговременной выживаемости.

2. Основным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз после выполнения как стандартных радикальных, так и комбинированных операций является прогрессирование заболевания с формированием перитонеальной диссеминации, частота которой превалирует в структуре вариантов прогрессирования РЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer / Y. Yonemura [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, N 32. – P. 571–574.

2. Improvement of the prognosis of gastric cancer with extensive serosal invasion using left upper abdominal evisceration / H. Isozaki [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2001. – Vol. 48, N 40. – P. 1179–1182.

3. Бутенко, А. В. Комбинированные и расширенные операции при раке желудка : дис. … д-ра мед. наук : 14.00.14 / А. В. Бутенко. – М., 1999. – 271 л.

4. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma / H. Saito [et al.] // Gastric Cancer. – 2001. – Vol. 4, N 4. – P. 206–211. DOI: 10.1007/s101200100023

5. Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer / K. Kitamura [et al.] // Hepatogasroenterology. – 2000. – Vol. 47, N 36. – P. 1769–1772.

6. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials / C. J. A. Punt [et al.] // J. of the Nat. Cancer Inst. – 2007. – Vol. 99, N 13. – P. 998–1003. DOI: 10.1093/jnci/djm024

7. Kalbfleisch, J. D. The Statistical Analysis of Failure Time Data / J. D. Kalbfleisch, R. L. Prentice. – New York : John Wiley and Sons, 1980. – 321 p.

8. Gray, R. J. A class of *k*-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk / R. J. Gray // Annals of Statistics. – 1988. – Vol. 16, N 3. – P. 1141–1154. DOI: 10.1214/aos/1176350951

9. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [Electronic resource] // The R Project for Statistical Computing. – Mode of access : http://www.R-project.org/. – Date of access : 01.11.2014.

10. Gray, B. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7 [Electronic resource] / B. Gray // The R Project for Statistical Computing. – Mode of access : http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk. – Date of access : 18.08.2017.

11. Five-year survival prognosis factors in patients with resectable advanced serosa exposed gastric carcinoma / E. F. Yan-Quiroz [et al.] // Rev. of Gastroenterology in Peru. – 2003. – Vol. 23, N 3. – P. 184–191.

12. Extended surgical resection in T4 gastric cancer / I. B. Schepotin [et al.] // Amer. J. of Surgery. – 1998. – Vol. 175, N 2. – P. 123–126. DOI: 10.1016/S0002-9610(97)00268-7

13. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database / E. K. Bartlett [et al.] // Surgery. – 2014. – Vol. 156, N 2. – P. 298–304. DOI: 10.1016/j.surg.2014.03.022

14. Extended multiorgan resection in T4 gastric carcinoma: 25-year experience / F. Carboni [et al.] // J. of *Surgical Oncology*. – 2005. – Vol. 90, N 2. – P. 95–100. DOI: 10.1002/jso.20244

15. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection / W. Wang [et al.] // *Chinese J. of Cancer*. – 2010. – Vol. 29, N 11. – P. 923–930.

16. Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: an analysis from the us gastric cancer collaborative / S. Gholami [et al.] // *J.* of the Amer. *College* of Surgeons. – 2015. – Vol. 221, N 2. – P. 291–299. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.024

17. Multimodality Treatment of T4 Gastric Cancer in theUnited States: Utilization Trends and Impact on Survival / L. Lowenfeld [et al.] // Annals of *Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. 863–872. DOI: 10.1245/s10434-015-4677-y

18. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) associated with curative surgery for locally advanced gastric carcinoma. An initial experience / A. de Roover [et al.] // Acta Chirurgica Belgica. – 2006. – Vol. 106, N 3. – P. 297–301.

19. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion / L.-Y. Kang [et al.] // J. of the Chinese Med. Association. – 2013. – Vol. 76, N 8. – P. 425–431. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.04.004

20. Sano, T. For the Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized controlled trial to evaluate para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer (JCOG 9501) / T. Sano, M. Sasako // 4th International Gastric Cancer Congress, New York, USA, April 30–May 2, 2001 / ed. : M. F. Brennan, M. S. Karpeh. – New York, 2001. – P. 645–663.

21. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer / A. Kobayashi [et al.] // J. of *Gastrointestinal Surgery*. – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 464–470. DOI: 10.1016/j.gassur.2003.12.018

22. Рациональное обеспечение комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка / Н. Н. Симонов [и др.] // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 3. – С. 22–25.

References

1. Yonemura Y., Kawamura T., Nojima N., Bandou E., Keizou T., Fujita H., Michiwa Y., Fujimura T., Fushida S., Ajisaka H., Miwa K. Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology*, 2000, vol. 47, no. 32, pp. 571–574.

2. Isozaki H., Tanaki N., Fujii K., Tanigawa N., Okajima K. Improvement of the prognosis of gastric cancer with extensive serosal invasion using left upper abdominal evisceration. *Hepatogastroenterology*, 2001, vol. 48, no. 40, pp. 1179–1182.

3. Butenko A. V. *Combined and advanced operations for gastric cancer*. Dr. med sci. diss. Moscow, 1999. 271 p. (in Russian).

4. Saito H., Tsujitani S., Maeda Y., Fukuda K., Yamaguchi K., Ikeguchi M., Maeta M., Kaibara N. Combined resection of invaded organs in patients with T4 gastric carcinoma. *Gastric Cancer*, 2001, vol. 4, no. 4, pp. 206–211. DOI: 10.1007/s101200100023

5. Kitamura K., Tani N., Koike H., Nishida S., Ichikawa D., Taniguchi H., Hagiwara A., Yamagishi H. Combined resection of the involved organs in T4 gastric cancer. *Hepatogasroenterology*, 2000, vol. 47, no. 36, pp. 1769–1772.

6. Punt C. J., Buyse M., Köhne C. H., Hohenberger P., Labianca R., Schmoll H. J., Pahlman L., Sobrero A., Douillard J. Y. Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 2007, vol. 99, no. 13, pp. 998–1003. DOI: 10.1093/jnci/djm024

7. Kalbfleisch J. D., Prentice R. L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. New York, John Wiley and Sons, 1980. 321 p.

8. Gray R. J. A class of *k*-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Annals of Statistics,* 1988, *v*ol. 16, no. 3, pp. 1141–1154. DOI: 10.1214/aos/1176350951

9. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. *The R Project for Statistical Computing*. Availble at: http://www.R-project.org/ (accessed: 01.11.2014).

10. Gray B. (2014). cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7. *The R Project for Statistical Computing*. Availble at: http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk (accessed: 18.08.2017).

11. Yan-Quiroz E. F., Diaz-Plasencia J. A., Burgos-Chávez O. A., Rojas-Vergara A. M., Santillán-Medina J., Vilela-Guillén E. S., Balmaceda-Fraselle T. Five-year survival prognosis factors in patients with resectable advanced serosa exposed gastric carcinoma. *Review of Gastroenterology in Peru*, 2003, vol. 23, no. 3, pp. 184–191.

12. Shchepotin I. B., Chrony V. A., Nauta R. J., Shabahang M., Buras R. R., Evans S. R. Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *American Journal of Surgery*, 1998, vol. 175, no. 2, pp. 123–126. DOI: 10.1016/S0002-9610(97)00268-7

13. Bartlett E. K., Roses R. E., Kelz R. R., Drebin J. A., Fraker D. L., Karakousis G. C. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery*, 2014, vol. 156, no. 2, pp. 298–304. DOI: 10.1016/j.surg.2014.03.022

14. Carboni F., Lepiane P., Santoro R., Lorusso R., Mancini P., Sperduti I., Carlini M., Santoro E. Extended multiorgan resection in T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *Journal of Surgical Oncology*, 2005, vol. 90, no. 2, pp. 95–100. DOI: 10.1002/jso.20244

15. Wang W., Li Y. F., Sun X. W., Chen Y. B., Li W., Xu D. Z., Guan X. X., Huang C. Y., Zhang Y. Q., Zhou Z. W. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chinese Journal of Cancer*, 2010, vol. 29, no. 11, pp. 923–930.

16. Gholami S., Janson L., Worhunsky D. J., Tran T. B., Squires M. H., Jin L. X., Spolverato G., Votanopoulos K. I., Schmidt C., Weber S. M., Bloomston M., Cho C. S., Levine E. A., Fields R. C., Pawlik T. M., Maithel S. K., Efron B., Norton J. A., Poultsides G. A. Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: an analysis from the us gastric cancer collaborative. *Journal of the American College of Surgeons*, 2015, vol. 221, no. 2, pp. 291–299. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.024

17. Lowenfeld L., Datta J., Lewis R. S. Jr., McMillan M. T., Mamtani R., Damjanov N., Chandrasekhara V., Karakousis G. C., Drebin J. A., Fraker D. L., Roses R. E. Multimodality treatment of T4 gastric cancer in theunited states: utilization trends and impact on survival. *Annals of Surgical Oncology*, 2015, vol. 22, suppl. 3, pp. 863–872. DOI: 10.1245/s10434-015-4677-y

18. De Roover A., Detroz B., Detry O., Coimbra C., Polus M., Belaiche J., Meurisse M., Honoré P. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) associated with curative surgery for locally advanced gastric carcinoma. An initial experience. *Acta Chirurgica Belgica*, 2006, vol. 106, no. 3, pp. 297–301.

19. Kang L. Y., Mok K. T., Liu S. I., Tsai C. C., Wang B. W., Chen I. S., Chen Y. C., Chang B. M., Chou N. H. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion. *Journal of the Chinese Medical Association*, 2013, vol. 76, no. 8, pp. 425–431. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.04.004

20. Sano T., Sasako M. For the Gastric Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Randomized controlled trial to evaluate para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer (JCOG 9501). *4th International Gastric Cancer Congress, New York, USA, April 30–May 2, 2001*. New York, 2001, pp. 645–663.

21. Kobayashi A., Nakagohri T., Konishi M., Inoue K., Takahashi S., Itou M., Sugitou M., Ono M., Saito N., Kinoshita T. Aggressive surgical treatment for T4 gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2004, vol. 8, no. 4, pp. 464–470. DOI: 10.1016/j.gassur.2003.12.018

22. Simonov N. N., Chartorizhskii V. A., Evtyukhin A. I., Mel'nikov O. R. Rational provision of combined operations for locally advanced gastric cancer. *Vestnik khirurgii im. Grekova* [The Herald of Surgery named after Grekov], 1997, vol. 156, no. 3, pp. 22–25 (in Russian).

Информация об авторах

Ревтович Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, доцент. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: mihail_revtovich@yahoo.com.

Суконко Олег Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: OncoBel@omr.med.by.

Шмак Андрей Иванович – д-р мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (223040, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: smak.ai@tut.by.

Красько Ольга Владимировна – канд. техн. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 6, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: krasko@newman.bas-net.by.

Information about the authors

Mikhail Yu. Reutovich – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: mihail_revtovich@yahoo.com.

Oleg G. Sukonko – D. Sc. (Med.), Professor, Director. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: OncoBel@omr.med.by.

Andrei I. Shmak – D. Sc. (Med.), Head of the Laboratory. N. N. Alexandrov National Cancer Centre (223040, Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus). E-mail: smak.ai@tut.by.

Volha V. Krasko – Ph. D. (Tech.), Assistant Professor, Leading researcher. United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus (6, Surganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: krasko@newman.bas-net.by.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.127-005:616.153.915-092.4
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-215-221

Поступила в редакцию 26.03.2018
Received 26.03.2018

Ф. И. Висмонт, С. Н. Чепелев, А. Н. Глебов, А. Ф. Висмонт, П. Ф. Юшкевич

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Аннотация. Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины и важным направлением исследований в физиологии.

Целью исследования было выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического прекондиционирования (ДИПК) миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией (ДЛЕ). Установлено, что ДИПК не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ. В то же время после воспроизведения ДИПК у крыс с ДЛЕ имеет место выраженный антиаритмический эффект, о чем свидетельствует снижение длительности ишемических нарушений сердечного ритма на 85 % ($p < 0,05$). Полученные данные дают основание говорить о необходимости дифференцированного подхода к назначению ДИПК пациентам с острым инфарктом миокарда. Наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ДЛЕ, может служить критерием для исключения ДИПК в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: противоишемический эффект, антиаритмический эффект, дистантное ишемическое прекондиционирование, дислипидемия, зона риска, зона некроза

Для цитирования: Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией / Ф. И. Висмонт [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 215–221. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-215-221

F. I. Vismont, S. N. Chepelev, A. N. Glebov, A. F. Vismont, P. F. Jushkevich

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

CARDIOPROTECTIVE EFFICIENCY OF REMOTE ISCHEMIC PRECONDITIONING DURING ISCHEMIA-REPERFUSION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DYSLIPIDEMIA

Abstract. The search for new effective methods of preventing or reducing ischemic myocardial injury and its mechanisms of realization is an actual problem of modern experimental and clinical medicine.

The aim of the study was to determine the reproducibility of antiischemic and antiarrhythmic effects of the remote ischemic preconditioning myocardium of rats with dysrlipidemia (DLE). It was found that remote ischemic preconditioning is not effective in terms of necrosis zone size limits in the left ventricle during ischemia-reperfusion in rats with DLE. At the same time, after the reproduction of remote ischemic preconditioning in rats with DLE, a pronounced antiarrhythmic effect takes place, as evidenced the decrease in the duration of ischemic heart rhythm disturbances by 85 % ($p < 0.05$). The findings indicate the need for a differentiated approach to the appointment of remote ischemic preconditioning in patients with acute myocardial infarction. The existence of such a risk factor for cardiovascular diseases such as DLE can be a criterion for exclusion remote ischemic preconditioning as a way of reducing ischemic and reperfusion injury of the myocardium in patients with acute myocardial infarction.

Keywords: antiischemic effect, antiarrhythmic effect, remote ischemic preconditioning, dyslipidemia, risk zone, necrosis zone

For citation: Vismont F. I., Chepelev S. N., Glebov A. N., Vismont A. F., Jushkevich P. F. Cardioprotective efficiency of remote ischemic preconditioning during ischemia-reperfusion in rats with experimental dyslipidemia. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 215–221 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-215-221

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшей причиной смертности в развитых странах мира и в Республике Беларусь в частности [1]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда,

ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины и важным направлением исследований в физиологии [2, 3]. В последние годы объектом повышенного интереса ведущих исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического прекондиционирования (ДИПК), которое воспроизводилось ишемией конечностей, осуществляемой до острой ишемии миокарда [2, 4, 5].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего возникает у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и дислипидемия (ДЛЕ) [6].

Имеющиеся в современной литературе данные экспериментальных исследований о воспроизводимости кардиопротекторных эффектов локального ишемического прекондиционирования у экспериментальных животных с гиперхолестеролемией (ГХЕ) весьма противоречивы. Так, результаты одних исследований указывают на отсутствие противоишемических эффектов локального ишемического прекондиционирования [7, 8], согласно данным других исследований, напротив, у экспериментальных животных с ГХЕ присутствует выраженный инфарктлимитирующий эффект указанного феномена [5, 9]. Причины такого расхождения результатов исследований до сих пор не выяснены. В то же время вопросы противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПК при наличии такого сопутствующего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ДЛЕ, которая не ограничивается только ГХЕ, до сих пор не стали предметом специального исследования.

Цель исследования – выявление воспроизводимости противоишемического и антиаритмического эффектов дистантного ишемического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с дислипидемией.

Материалы и методы исследования. Исследование эффективности ДИПК выполнено на 3–4-месячных наркотизированных белых крысах-самцах массой 200–250 г. ДЛЕ вызывали однократным интрагастральным введением животным в течение 10 дней приготовленного на оливковом масле 10 %-ного раствора холестерола в дозе 10 мл/кг. В качестве контроля использовали крыс с аналогичными характеристиками, которым в течение 10 дней интрагастрально вводили 0,9 %-ный раствор NaCl (крысы без ДЛЕ). Для подтверждения наличия ДЛЕ выполняли биохимическое исследование сыворотки крови животных с помощью автоматического анализатора Random Access A-25 (BioSystems S. A., Испания). При этом определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). Дальнейшее моделирование экспериментальных протоколов выполняли через 24 ч после последнего введения холестерола на оливковом масле (крысы с ДЛЕ) либо физиологического раствора (крысы без ДЛЕ). Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата ИВЛ с частотой дыхания 56–60 вдохов в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировали по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД). Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Температуру тела измеряли в прямой кишке, используя электротермометр Harvard (Великобритания), и поддерживали с помощью электрогрелки на уровне 37,0 ± 0,5 °C.

Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности у крыс осуществляли путем окклюзии левой коронарной артерии (ЛКА) [10, 11]. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. В контрольной группе крыс с ДЛЕ после 15-минутной стабилизации гемодинамики выполняли 30-минутную окклюзию ЛКА путем механического ее пережатия при помощи фишки (контроль, n = 14). Окклюзия

артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением АД (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин. Животных опытных групп с ДЛЕ (ДИПК, $n = 14$) дополнительно подвергали воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий за 20 мин до 30-минутной острой ишемии миокарда. Через 24 ч после последнего введения 0,9 %-ного раствора NaCl аналогичные протоколы экспериментов выполняли на крысах без ДЛЕ (контроль, $n = 7$; ДИПК, $n = 7$).

Изучали следующие показатели гемодинамики: среднее АД ($АД_{ср}$), частоту сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). $АД_{ср}$ рассчитывали как АД диастолическое + 1/3 (АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как ЧСС·АД систолическое/100. Показатели гемодинамики регистрировали непрерывно в течение эксперимента и оценивали в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Зону риска определяли с помощью внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5 %-ного раствора синьки Эванса в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии ЛКА. Зону, не окрашенную в синий цвет, определяли как зону риска. Затем сердце извлекали и отделяли правый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах, затем сканировали при помощи сканера HP с обеих сторон. После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1 %-ный раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37 °С. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10 %-ном растворе формалина срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. Размеры зон риска и некроза определяли при помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop 6.0. Полученные в исследовании результаты заносили в электронную таблицу Excel 7.0 и обрабатывали с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 8. Статистическую значимость различий данных оценивали при помощи ANOVA и теста множественных сравнений Данна. Результаты представлены в виде среднего ± стандартной ошибки среднего. Значения $p < 0,05$ рассматривались как достоверные.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПК подсчитывали общую длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии – фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, а кроме того, выявляли наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентили). При сравнении групп использовали критерий Крускала–Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд/мин и $АД_{ср}$ ниже 60 мм рт. ст.

Результаты и их обсуждение. Выживаемость крыс с ДЛЕ после острой коронарной окклюзии составила 56,8 % (16 крыс из 37 погибли во время острой ишемии миокарда). Причем показатель выживаемости в контрольной группе составил 63,6 %, в группе ДИПК – 50,0 %. Таким образом, из каждой экспериментальной группы крыс с ДЛЕ ($Контроль_{Ф.Р}$, $Контроль_{ДЛЕ}$, $ДИПК_{Ф.Р}$, $ДИПК_{ДЛЕ}$) для последующего анализа данных было отобрано по 7 животных.

У крыс с ДЛЕ содержание ОХ в сыворотке крови составило 5,86 ± 0,38 ммоль/л ($p < 0,01$), ТГ – 1,54 ± 0,12 ммоль/л ($p < 0,01$). У крыс без ДЛЕ (Контроль, физраствор) содержание ОХ составило 2,62 ± 0,09 ммоль/л, ТГ – 0,62 ± 0,06 ммоль/л. Таким образом, у крыс с ДЛЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ОХ в 2,2 раза и ТГ в 2,5 раза по сравнению с их содержанием у крыс без ДЛЕ ($p < 0,01$). Следовательно, результаты биохимического исследования сыворотки крови свидетельствовали о наличии ДЛЕ у крыс, которым в течение 10 дней интрагастрально вводили 10 %-ный раствор холестерола на оливковом масле.

Изменения показателей гемодинамики на протяжении эксперимента (после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной ишемии миокарда, в начале реперфузии и далее каждые 30 мин в течение реперфузии) у крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ представлены в табл. 1. На протяжении всего эксперимента статистически значимых отличий между анализируемыми группами крыс с ДЛЕ по показателю ЧСС не выявлено ($p > 0,05$), а величина ДП в группах крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) от своих исходных значений.

Изменение показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у крыс с дислипидемией

Changes in hemodynamics during the experiment in rats with dyslipidemia

Показатели в разные сроки эксперимента		Контроль		ДИПК	
		Крысы с ДЛЕ ($n = 7$)	Крысы без ДЛЕ ($n = 7$)	Крысы с ДЛЕ ($n = 7$)	Крысы без ДЛЕ ($n = 7$)
До начала ОИМ	$АД_{ср}$	76 ± 5	86 ± 5	82 ± 7	71 ± 3
	ЧСС	424 ± 16	417 ± 9	463 ± 14	397 ± 7
Начало ОИМ	$АД_{ср}$	73 ± 3	77 ± 8	68 ± 4	74 ± 6
	ЧСС	425 ± 12	439 ± 6	468 ± 12	405 ± 15
Начало реперфузии	$АД_{ср}$	78 ± 5	74 ± 2	84 ± 5	74 ± 4
	ЧСС	446 ± 25	413 ± 16	481 ± 13	420 ± 18
30' реперфузии	$АД_{ср}$	83 ± 7	74 ± 4	87 ± 7	78 ± 5
	ЧСС	466 ± 20	411 ± 12	462 ± 8	410 ± 19
60' реперфузии	$АД_{ср}$	77 ± 8	73 ± 4	84 ± 7	82 ± 5
	ЧСС	433 ± 13	413 ± 15	457 ± 7	414 ± 17
90' реперфузии	$АД_{ср}$	71 ± 6	78 ± 3	70 ± 4	75 ± 6
	ЧСС	432 ± 13	433 ± 14	441 ± 11	411 ± 17
120' реперфузии	$АД_{ср}$	70 ± 5	82 ± 5	65 ± 4	73 ± 4
	ЧСС	434 ± 10	436 ± 20	436 ± 11	417 ± 14

Длительность нарушений ритма сердца во время 30-минутной ишемии миокарда у крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ представлена на рис. 1. У крыс с ДЛЕ во время 30-минутной ишемии миокарда наблюдались нарушения сердечного ритма: в контрольной группе животных с ДЛЕ продолжительностью 316 (137; 563) с, в группе крыс с ДЛЕ, которым осуществляли ДИПК 48 (31; 80) с ($p < 0,05$). У крыс без ДЛЕ длительность аритмии во время острой ишемии миокарда в группе контроль составила 198 (14; 239) с, в группе с ДИПК – 30 (3; 133) с ($p < 0,05$) (рис. 1). При этом у 5 из 7 крыс (контроль ДЛЕ) отмечалась ФЖ, а у 6 из 7 – ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма имели место у 6 крыс этой контрольной группы.

В группе животных с ДЛЕ, которым осуществляли ДИПК ($ДИПК_{ДЛЕ}$), также имело место статистически значимое снижение длительности аритмий во время 30-минутной ишемии миокарда по сравнению с группой $Контроль_{ДЛЕ}$. Кроме того, в группе $ДИПК_{ДЛЕ}$ во время острой ишемии миокарда отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению частоты возникновения ФЖ и ПЖТ, а также незначимое снижение частоты возникновения реперфузионных нарушений сердечного ритма по сравнению с группой $Контроль_{ДЛЕ}$. У крыс без ДЛЕ в группе ДИПК длительность ишемических нарушений сердечного ритма оказалась статистически значимо меньше по сравнению с животными группы Контроль. Таким образом, у крыс с ДЛЕ и у крыс без ДЛЕ имеет место выраженный антиаритмический эффект ДИПК.

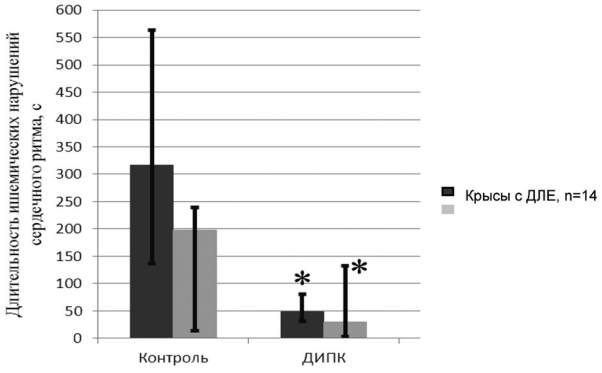


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда у крыс с дислипидемией. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

Fig. 1. Duration of heart rhythm disturbances during 30-minute myocardial ischemia in rats with dyslipidemia. * – the differences are statistically significant at $p < 0.05$

Статистически значимых различий между группами крыс с ДЛЕ и крыс без ДЛЕ по показателю размеров зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка не выявлено (рис. 2).

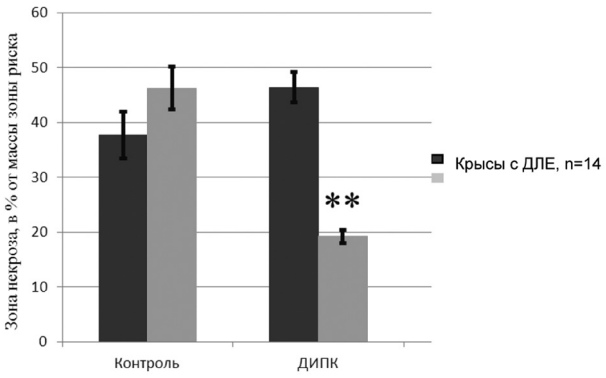


Рис. 2. Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка у крыс с дислипидемией. ** – различия статистически значимы при $p < 0,01$

Fig. 2. Size of the necrosis zone (in % of the risk zone) in left ventricular myocardium in rats with dyslipidemia. ** – the differences are statistically significant at $p < 0.01$

Размер зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка в группе Контроль$_{ДЛЕ}$ составил 38 ± 4 %, в группе ДИПК$_{ДЛЕ}$ – 46 ± 3 %. У крыс без ДЛЕ в группе Контроль выявлена зона некроза размером 46 ± 4 %, в группе ДИПК – 19 ± 1 % ($p < 0,01$).

Следовательно, есть основания заключить, что ДИПК не оказывает противоишемического эффекта у крыс с ДЛЕ. У крыс без ДЛЕ в группах ДИПК, напротив, отмечается статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с животными группы Контроль. Это свидетельствует о том, что у крыс без ДЛЕ имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПК.

Согласно современным представлениям размер очага некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от длительности ишемии миокарда, размера зоны риска, температуры тела, состояния сосудистого русла, наличия сопутствующих заболеваний и нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. В исследовании длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая наличие тенденции к снижению размеров зоны риска в миокарде левого желудочка во всех группах крыс с ДЛЕ по сравнению с крысами без ДЛЕ, можно предполагать, что меньшие размеры зоны риска у крыс с ДЛЕ способствовали формированию более низких значений размеров зоны некроза миокарда. Проведен дополнительный расчет размеров зоны некроза миокарда в % от массы левого желудочка (рис. 3).

Установлено, что средняя зона некроза в контрольной группе крыс с ДЛЕ составила 11,4 ± 0,6 % (у крыс без ДЛЕ – 18,5 ± 0,8 %). В группе крыс с ДЛЕ, в которой воспроизводилось ДИПК, размер зоны некроза составил 12,8 ± 0,7 % (у крыс без ДЛЕ – 9,1 ± 0,4 %, $p < 0,01$). Таким образом, в группах крыс с ДЛЕ, в которых воспроизводилось ДИПК, размеры зоны некроза также были сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Следовательно, есть основания полагать, что размеры зоны риска в миокарде левого желудочка не оказывали существенного влияния на воспроизводимость противоишемического эффекта ДИПК у крыс с ДЛЕ.

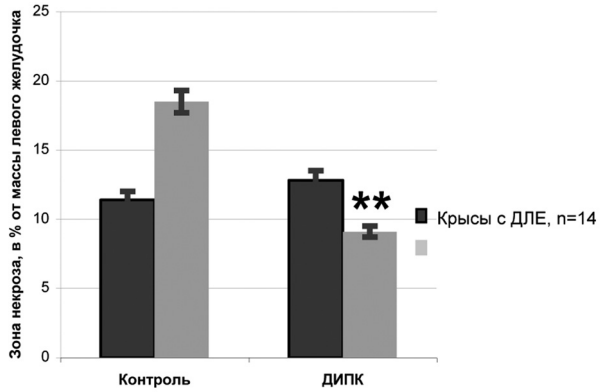


Рис. 3. Размеры зоны некроза (в % от массы левого желудочка) в миокарде левого желудочка крыс с дислипидемией. ** – различия статистически значимы при $p < 0,01$

Fig. 3. Sizes of the necrosis zone (in % of the left ventricle mass) in the myocardium of the left ventricle of rats with dyslipidemia. ** – the differences are statistically significant at $p < 0.01$

Учитывая непродолжительный период (10 дней) моделирования ДЛЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ДЛЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с ГХЕ. Кроме того, согласно литературным данным потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного времени не приводит к развитию атеросклеротического изменения в сосудах [12].

Многочисленные экспериментальные исследования посвящены выявлению возмож-

ных причин отсутствия противоишемического эффекта феномена локального ишемического прекондиционирования у экспериментальных животных с ГХЕ [8, 12–14]. Известно, что при наличии ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие противоишемического эффекта феноменов локального ишемического пре- и посткондиционирования может быть связано с нарушением синтеза монооксида азота (NO), который также имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов указанных феноменов [12, 15]. В частности, при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП), что сопровождается снижением его содержания в клетке. Потеря ТГБП как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы приводит к значительному снижению активности данного фермента.

Таким образом, принимая во внимание общность механизмов реализации кардиопротекторных эффектов локального и дистантного ишемического прекондиционирования, есть основания полагать, что нарушения синтеза NO могут являться возможной причиной отсутствия противоишемического эффекта ДИПК у крыс с экспериментальной моделью ДЛЕ.

Выводы

1. Дистантное ишемическое прекондиционирование не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ.

2. Дистантное ишемическое прекондиционирование эффективно в плане снижения длительности нарушений сердечного ритма во время острой ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегии контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск : Беларус. навука, 2011. – 341 с.

2. Шляхто, Е. В. Ограничение ишемического и реперфузионного повреждения миокарда с помощью пре- и посткондиционирования: молекулярные механизмы и мишени для фармакотерапии / Е. В. Шляхто, Е. М. Нифонтов, М. М. Галагудза // Креатив. кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 75–101.

3. Cokkinos, D. V. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice / D. V. Cokkinos, C. Pantos // Heart Failure Rev. – 2007. – Vol. 12, N 3–4. – P. 345–362. DOI: 10.1007/s10741-007-9030-5

4. Любимов, А. В. Ишемия, реперфузия и прекондиционирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда / А. В. Любимов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 3–11.

5. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalai [et al.] // Experimental Physiology. – 2012. – Vol. 97, N 8. – P. 908–917. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.064923

6. Липовецкий, Б. М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б. М. Липовецкий. – СПб. : Эко-Вектор, 2012. – 79 с.

7. Cholesterol diet leads to attenuation of ischemic preconditioning-induced cardiac protection: the role of connexin 43 / A. Görbe [et al.] // Amer. J. of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2011. – Vol. 300, N 5. – P. H1907–H1913. DOI: 10.1152/ajpheart.01242.2010

8. The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolemia / Z. Szilvassy [et al.] // J. of Molecular and Cellular Cardiology. – 1995. – Vol. 27, N 12. – P. 2559–2569. DOI: 10.1006/jmcc.1995.0043

9. Preconditioning limits myocardial infarct size in hypercholesterolemic rabbits / D. T. Kremastinos [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150, N 1. – P. 81–89. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00389-5

10. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки / А. А. Карпов [и др.] // Биомедицина. – 2014. – Т. 1, № 3. – С. 32–48.

11. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / C. Clark [et al.] // J. of Pharmacological Methods. – 1980. – Vol. 3, N 4. – P. 357–368. DOI: 10.1016/0160-5402(80)90077-7

12. Ischemic preconditioning and infarct mass: the effect of hypercholesterolemia and endothelial dysfunction / O. Jung [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2000. – Vol. 22, N 2. – P. 165–179. DOI: 10.1081/ceh-100100070

13. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3β and the mitochondrial permeability transition pore / N. Wu [et al.] // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2014. – Vol. 69, N 1. – P. 123–130. DOI: 10.1007/s12013-013-9778-2

14. Ferdinandy, P. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning / P. Ferdinandy, R. Schulz, G. Baxter // Pharmacological Rev. – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 418–458. DOI: 10.1124/pr.107.06002

15. Самойлов, М. О. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекондиционирования / М. О. Самойлов, Е. А. Рыбникова, А. В. Чурилова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 3–10.

References

1. Mrochek A. G., Grakovich A. A., Kozlov I. D., Gorbachev V. V. *Cardiovascular diseases in the Republic of Belarus: the analysis of the situation and control strategy*. Minsk, Belaruskaya navuka Publ., 2011. 341 p. (in Russian).

2. Shlyakhto E. V., Nifontov E. M., Galagudza M. M. Limitation of ischemic and reperfusion injury of the myocardium using pre- and postconditioning: molecular mechanisms and targets for pharmacotherapy. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology], 2007, no. 1–2, pp. 75–101 (in Russian).

3. Cokkinos D. V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice. *Heart Failure Reviews*, 2007, vol. 12, no. 3–4, pp. 345–362. DOI: 10.1007/s10741-007-9030-5

4. Lyubimov A. V., Shabanov P. D. Ischemia, reperfusion and preconditioning: traditional and new approaches in the treatment of myocardial infarction. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy], 2016, vol. 14, no. 3, pp. 3–11 (in Russian).

5. Basalay M., Barsukevich V., Mastitskaya S., Mrochek A., Pernow J., Sjöquist P.-O., Ackland G. L., Gourine A. V., Gourine A. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning – similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms. *Experimental Physiology*, 2012, vol. 97, no. 8, pp. 908–917. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.064923

6. Lipovetskii B. M. *Dyslipidemia, atherosclerosis and their association with coronary heart disease and the brain*. St. Petersburg, Eko-Vektor Publ., 2012. 79 p. (in Russian).

7. Görbe A., Varga Z. V., Kupai K., Bencsik P., Kocsis G. F., Csont T., Boengler K., Schulz R., Ferdinandy P. Cholesterol diet leads to attenuation of ischemic preconditioning-induced cardiac protection: the role of connexin 43. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 2011, vol. 300, no. 5, pp. H1907–H1913. DOI: 10.1152/ajpheart.01242.2010

8. Szilvassy Z., Ferdinandy P. Szilvassy J., Nagy I., Karcsu S., Lonovics J., Dux L., Koltai M. The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1995, vol. 27, no. 12, pp. 2559–2569. DOI: 10.1006/jmcc.1995.0043

9. Kremastinos D. T., Bofilis E., Karavolias G. K., Papalois A., Kaklamanis L., Iliodromitis E. K. Preconditioning limits myocardial infarct size in hypercholesterolemic rabbit. *Atherosclerosis*, 2000, vol. 150, no. 1, pp. 81–89. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00389-5

10. Karpov A. A., Ivkin D. Yu., Dracheva A. V., Pitukhina N. N., Uspenskaya Yu. K., Vaulina D. D., Uskov I. S., Eivazova Sh. D., Minasyan S. M., Vlasov T. D., Buryakina A. V., Galagudza M. M. Modeling of postinfarction heart failure by occlusion of the left coronary artery in rats: technique and methods of morphofunctional evaluation. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2014, vol. 1, no. 3, pp. 32–48 (in Russian).

11. Clark C., Foreman M. I., Kane K. A., McDonald F. M., Parratt J. R. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size. *Journal of Pharmacological Methods*, 1980, vol. 3, no. 4, pp. 357–368. DOI: 10.1016/0160-5402(80)90077-7

12. Jung O., Jung W., Malinski T., Wiemer G., Schoelkens B. A., Linz W. Ischemic preconditioning and infarct mass: the effect of hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2000, vol. 22, no. 2, pp. 165–179. DOI: 10.1081/ceh-100100070

13. Wu N., Zhang X., Guan Y., Shu W., Jia P., Jia D. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3β and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2014, vol. 69, no. 1, pp. 123–130. DOI: 10.1007/s12013-013-9778-2

14. Ferdinandy P., Schulz R., Baxter G. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning and postconditioning. *Pharmacological Reviews*, 2007, vol. 59, no. 4, pp. 418–458. DOI: 10.1124/pr.107.06002

15. Samoilov M. O., Rybnikova E. A., Churilova A. V. Signal molecular and hormonal mechanisms of the protective effect of hypoxic preconditioning. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological Physiology and Experimental Therapy], 2012, no. 3, pp. 3–10 (in Russian).

Информация об авторах

Висмонт Франтишек Иванович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Чепелев Сергей Николаевич – ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: drserge1991@gmail.com.

Глебов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: hlebauan@bsmu.by.

Висмонт Арвид Франтишкович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Юшкевич Павел Францевич – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр-т Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Information about the authors

Frantishek I. Vismont – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Sergey N. Chepelev – Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: drserge1991@gmail.com.

Andrey N. Glebov – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: hlebauan@bsmu.by.

Arvid F. Vismont – Ph. D. (Med.), Senior researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

Pavel F. Jushkevich – Ph. D. (Med.), Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: patfiz@bsmu.by.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616-006.66+616.34-006.6
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-222-228

Поступила в редакцию 24.01.2018
Received 24.01.2018

М. А. Деревянко[1], С. Н. Рябцева[2], М. В. Фридман[3], И. А. Деревянко[1], И. В. Залуцкий[1]

[1]Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
[2]Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь
[3]Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Аннотация. В работе применен электронно-микроскопический метод для анализа клеток стромального компонента рака толстой кишки. В ходе исследования обнаружены клетки гематогенного и мезенхимального происхождения с измененными ультраструктурами.

Ключевые слова: колоректальный рак, стромальное микроокружение, ультраструктурное исследование

Для цитирования: Микроокружение опухолевых клеток при аденокарциномах толстой кишки / М. А. Деревянко [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 222–228. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-222-228

M. A. Derevyanko[1], S. N. Rjabceva[2], M. V. Fridman[3], I. A. Derevyanko[1], I. V. Zalutskii[1]

[1]Institute of Physiologyof the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
[2]Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus
[3]Minsk City Clinical Oncology Center, Minsk, Republic of Belarus

MICROENVIRONMENT OF TUMOR CELLS IN COLON ADENOCARCINOMAS

Abstract. An electron microscopic method for analyzing the cells of the stromal component of colon cancer has been applied. During the study, cells of hematogenous and mesenchymal origin with altered ultrastructures were found.

Keywords: colorectal cancer, stromal microenvironment

For citation: Derevyanko M. A., Rjabceva S. N., Fridman M. V., Derevyanko I. A., Zalutskii I. V. Microenvironment of tumor cells in colon adenocarcinomas. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 222–228 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-222-228

Введение. Колоректальный рак (КРР), или рак толстой кишки, занимает 3-е место в мире по частоте среди всех злокачественных опухолей. Согласно данным литературы последних лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости КРР во всем мире. Ежегодно регистрируют более 1 млн пациентов с КРР и около 700 тыс. смертей от него [1]. В течение последних десятилетий в Республике Беларусь отмечается стойкий рост заболеваемости КРР. Рак толстой кишки вышел на 1-е место в структуре онкологической заболеваемости населения г. Минска, на 3–4-е место по стране и характеризуется высокими показателями смертности [2, 3].

Полученные в последние десятилетия данные показывают, что распространение злокачественных новообразований зависит не только от свойств раковых клеток, но и от стромального микроокружения опухоли, которое включает межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты [4, 5]. Следует отметить, что клетки стромы не являются злокачественными и служат для поддержания нормальной структуры и функции тканей. Однако изменение взаиморегуляции между структурными элементами паренхимы и стромы приводит к тому, что нормальные клетки стромы приобретают патологический фенотип, что содействует росту и распространению опухоли [4, 6]. Важная роль стромального компонента в канцерогенезе диктует необходимость поиска стромальных факторов прогноза течения КРР, выяснения особенностей клеток и внеклеточных структур соединительной ткани, что позволит оптимизировать прогноз течения заболевания и изучить чувствительность опухоли на применяемые методы терапии [6, 7].

Цель работы – изучить ультраструктурные особенности клеток стромального микроокружения в ткани при колоректальном раке.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили фрагменты ткани опухоли 23 пациентов (возраст от 39 до 85 лет), оперированных по поводу рака толстой кишки. При гистологическом исследовании у всех обследуемых верифицирована аденокарцинома различной степени дифференцировки. В зависимости от стадии заболевания и распространения опухолевого процесса пациенты были разделены на три группы исследования:

группа 1 (n = 9) – пациенты с местно-распространенным КРР (стадия 1–2, $pT_{1\text{-}4}N_0M_0$).

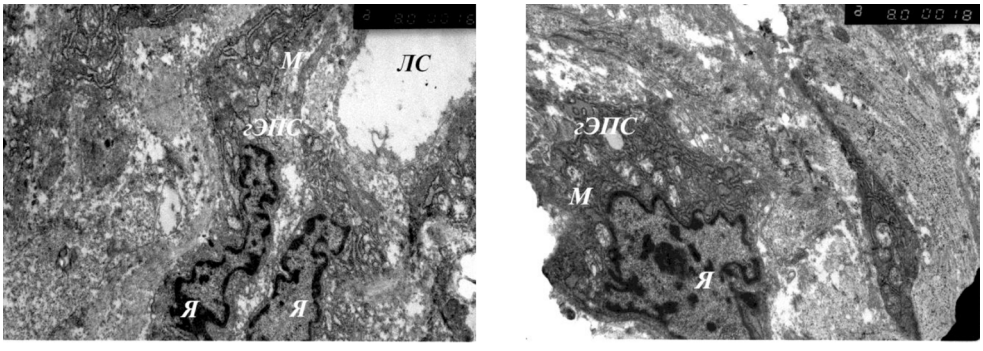
группа 2 (n = 10) – пациенты с локально-регионарным КРР (наличие метастатического поражения региональных лимфатических узлов; стадия 3, $pT_{1\text{-}4}N_{1\text{-}2}M_0$).

группа 3 (n = 4) – пациенты с диссеминированным КРР (метастатическое поражение региональных лимфатических узлов и отдаленных органов/печень; стадия 4, $pT_{1\text{-}4}N_{1\text{-}2}M_1$).

Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2,5 %-ном растворе глутарового альдегида, а затем в 2 %-ном растворе четырехокиси осмия. В дальнейшем ткань обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и ацетоне, пропитывали в смеси эпоксидных смол и заключали в блоки по стандартной методике. Полимеризацию блоков проводили в термостате при 37 ºС в течение 2 сут, в последующие 4 сут – при 56 ºС. Из полученных блоков на ультрамикротоме LKB (Швеция) изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на сеточки и после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом JEM-100B (Япония).

Результаты и их обсуждение. Электронно-микроскопическое исследование выявило присутствие в строме опухоли большого количества клеток фибробластического ряда различной структурной и функциональной зрелости. Преобладающая популяция фибробластов представлена крупными отросчатыми, веретеновидными или распластанными клетками – активированными фибробластами (рис. 1, *a*) с очень высокой метаболической активностью, о чем свидетельствует гиперплазия и дилатация компонентов гранулярной эндоплазматической сети (грЭПС). Такая ультраструктура гранулярной сети характерна для клеток, активно синтезирующих белок «на экспорт». Митохондрии – крупные, часто с просветленным матриксом, что указывает на высокий уровень функциональной активности клетки, на превышение уровня расхода энергии над уровнем синтеза. Отмечался полиморфизм ядер – от типичной овальной формы до причудливой, более характерной для злокачественных клеток (рис. 1, *b*).

Фибробласты с выраженной коллагенообразовательной активностью располагались вблизи кровеносных сосудов, частично формируя их стенку, а также группами в массе межклеточного материала, контактируя клеточными поверхностями с сохранением контуров цитоплазмати-



a *b*

Рис. 1. Фибробласты стромального микроокружения КРР: *a* − активированные фибробласты (×8000); *b*− фибробластоподобная клетка с атипичным ядром: крупные ядра таких клеток имеют многочисленные инвагинации кариолеммы (×8000). гЭПС – гранулярная эндоплазматическая сеть, ЛС – лимфатический сосуд, М – митохондрии, Я – ядро

Fig. 1. Fibroblasts of the colorectal cancer stromal microenvironment: *a* – activated fibroblasts (×8000); *b* – fibroblast-like cell with an atypical nucleus: large nuclei of such cells have numerous invasions of karyomemma (×8000). гЭПС – granular endoplasmic reticulum, ЛС – lymphatic vessel, М – mitochondria, Я – nucleus

ческих мембран между собой и другими клетками стромального микроокружения. Фибробластоподобные клетки с большими уродливыми ядрами обнаруживались как одиночные элементы среди массы деструктивно-измененного внеклеточного матрикса. Предположительно, подобные клетки претерпели эпителиально-мезенхимальную трансформацию и могут быть оценены как пул мигрирующих клеток.

Также в микроокружении замечены крупные вытянутой формы клетки, у которых наряду с типичными компонентами активированного фибробласта выявлялись пучки параллельно расположенных миофиламентов, проходящие по периферии цитоплазмы (рис. 2). Подобная ультраструктура отражает контрактильные свойства клетки, вместе с тем сохраняя свойства синтезировать и секретировать структурные макромолекулы. Кроме того, наблюдался контакт поверхностных участков цитоплазмы данных клеток с волокнами внеклеточного матрикса, что, по мнению ряда авторов, расценивается как фибронексус [8] и рассматривается как характерный признак миофибробластов [9].

В опухолевом микроокружении помимо фибробластов встречались макрофаги, при этом нами обнаружено две их популяции. Первая популяция: клетки с характерными чертами классических макрофагов (округлая или амебовидная форма, без многочисленных цитоплазматических выростов, с присутствием в цитоплазме лизосом и фагосом), что свидетельствует об их функциональной активности, связанной с фагоцитозом (рис. 3, *a*). Вторая популяция: клетки с многочисленными цитоплазматическими выпячиваниями, по типу филоподий. В них практически не выявлялся или обнаруживался в очень небольшом количестве внутрицитоплазматический фагоцитарный материал (рис. 3, *b*). Отсутствие ультраструктурных признаков фагоцитоза в этих клетках может свидетельствовать о нарушении процессинга опухолевых антигенов, поскольку в норме фагоцитоз является основным путем накопления антигенов, используемых для антигенпрезентации макрофагами.

И первая, и вторая популяции макрофагов находились в непосредственной близости к опухолевым клеткам. Однако макрофаги второй популяции кроме формирования контактов с опухолевыми клетками в группе с диссеминированным КРР, где они были преобладающей популяцией, формировали плотные контакты с фибробластами. В зонах инвазии опухоли в мышечную оболочку данные макрофаги устанавливали контакты друг с другом (рис. 3, *c*), а в периферических участках цитоплазмы клеток были выявлены лизосомы, что может свидетельствовать

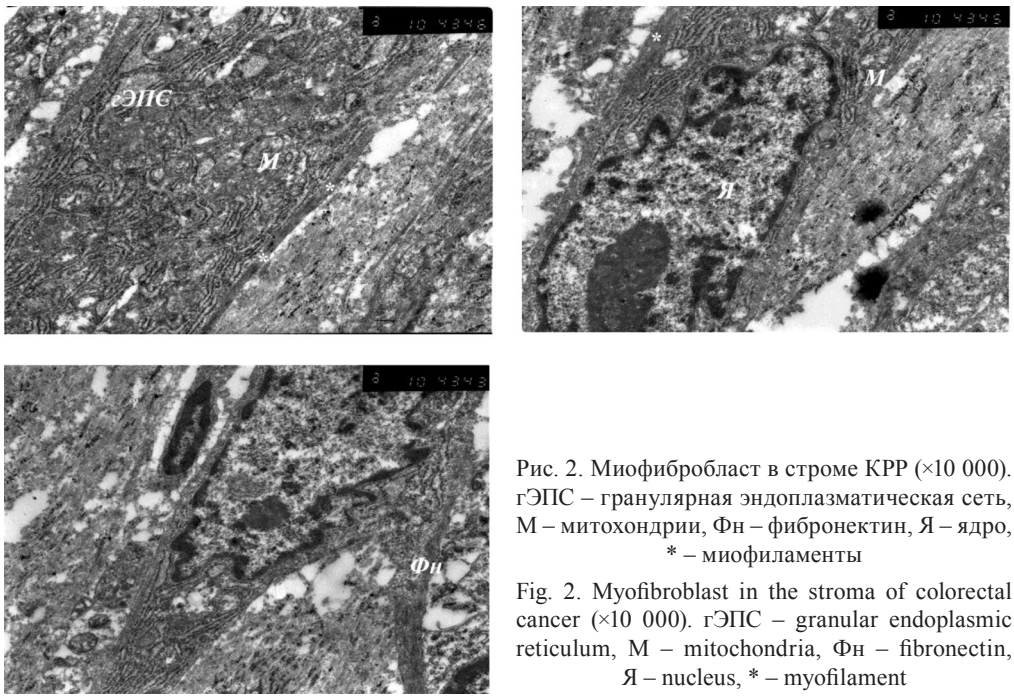
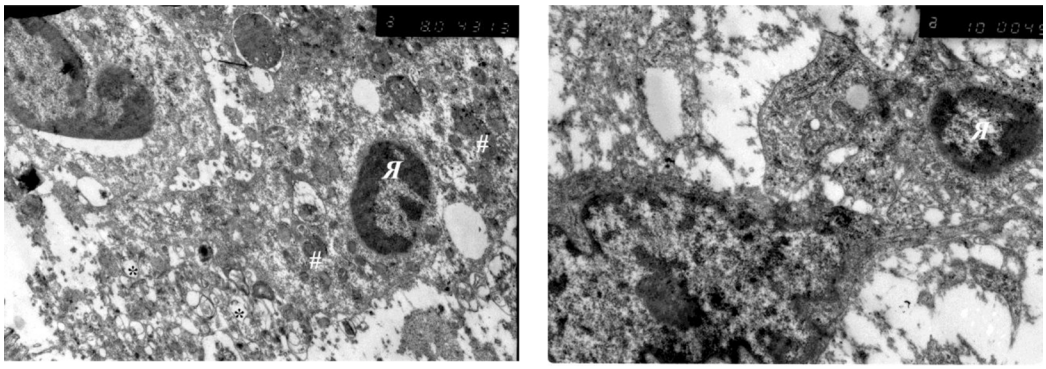
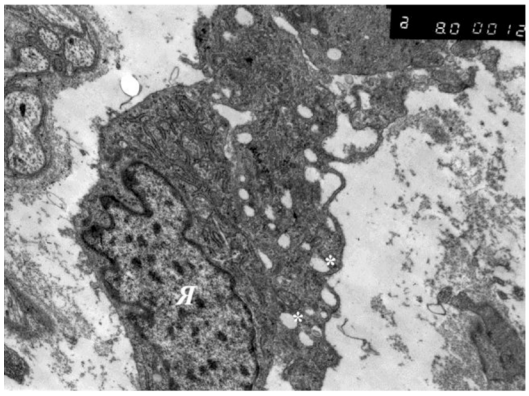


Рис. 2. Миофибробласт в строме КРР (×10 000). гЭПС – гранулярная эндоплазматическая сеть, М – митохондрии, Фн – фибронектин, Я – ядро, * – миофиламенты

Fig. 2. Myofibroblast in the stroma of colorectal cancer (×10 000). гЭПС – granular endoplasmic reticulum, М – mitochondria, Фн – fibronectin, Я – nucleus, * – myofilament



a *b*



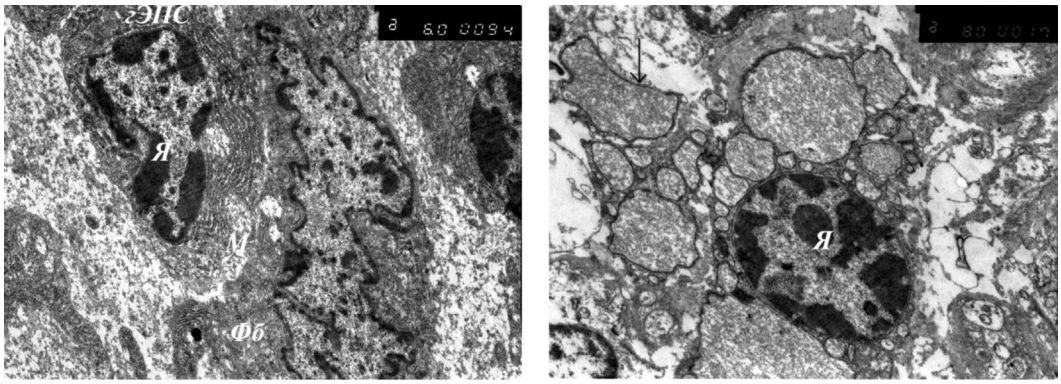
c

Рис. 3. Макрофаги в ткани КРР: *a* – классический макрофаг (×8000); *b*, *c* – макрофаги без признаков фагоцитоза (×10 000, ×8000). Я – ядро; * – первичные лизосомы; # – вторичные лизосомы, обладающие гидролитической активностью. На рис. 3, *a* можно видеть слияние фагосомы и первичной лизосомой с образованием фаголизосомы (указано стрелкой)

Fig. 3. Macrophages in the tissue of colorectal cancer: *a* – classicalmacrophage (×8000); *b*, *c* – macrophages without signs of phagocytosis (10 000, ×8000). Я – nucleus; * – primary lysosomes; # – secondary lysosomes with hydrolytic activity. In Fig. 3, *a*, one can see the fusion of a phagosome and a primary lysosome with the formation of a phagolysosome (arrow)

о высвобождении их содержимого во внеклеточное пространство и об участии в ремоделировании внеклеточного матрикса, содействуя опухолевой инвазии.

Характерным признаком КРР во всех группах исследования стала выраженная инфильтрация стромы плазматическими клетками. В группе с местным распространением рака преобладали плазмоциты зрелого типа (рис. 4, *a*), цитоплазма таких клеток заполнена длинными уплощенными концентрическими рядами гранулярной сети. Единичные относительно крупные митохондрии в некоторых клетках имели просветленный матрикс и смещались в поверхностные участки клетки. Комплекс Гольджи развит относительно слабо, при большом увеличении можно было различить единичные уплощенные мешочки и многочисленные мелкие везикулы, часть которых содержала электронноплотный материал.



a *b*

Рис. 4. Инфильтрация стромы КРР плазматическими клетками: *a* – контакт зрелого плазмоцита с фибробластом (Фб); *b* – атипичная плазматическая клетка. Я – ядро, М – митохондрии, гЭПС – гранулярная эндоплазматическая сеть, плазматозитоз (указан стрелкой)

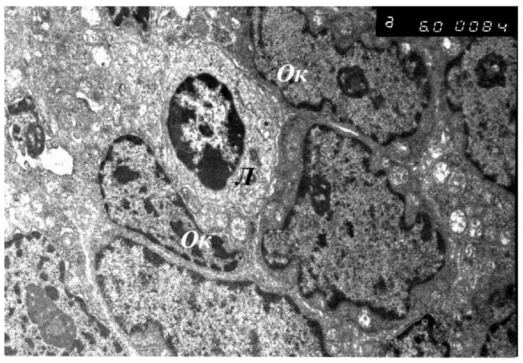
Fig. 4. Infiltration of the stroma of colorectal cancerby plasma cells: *a* – contact of mature plasmocyte with fibroblast (Фб); *b* – atypical plasma cell. Я – nucleus, M – mitochondria, гЭПС – granular endoplasmic reticulum, plasmatositosis (arrow)

В группе с диссеминированным распространением КРР встречались преимущественно плазмоциты с чрезвычайно растянутыми цистернами гранулярной эндоплазматической сети, заполненные хлопьевидным материалом и занимающие практически всю цитоплазму. Другие клеточные органеллы не обнаружены. Границы цитоплазматической мембраны были трудно различимы (рис. 4, *b*). При этом наблюдался отрыв фрагментов цитоплазмы с внутриклеточным содержимым в окружающее пространство. Наличие атипичных плазматических клеток с растянутыми элементами гранулярной эндоплазматической сети, заполненных хлопьевидным материалом, свидетельствует о том, что органеллы, участвующие в секреции иммуноглобулинов, не активны. По-видимому, выделение содержимого осуществляется вследствие фрагментации клетки, обусловленной прогрессирующим растяжением гранулярной эндоплазматической сети.

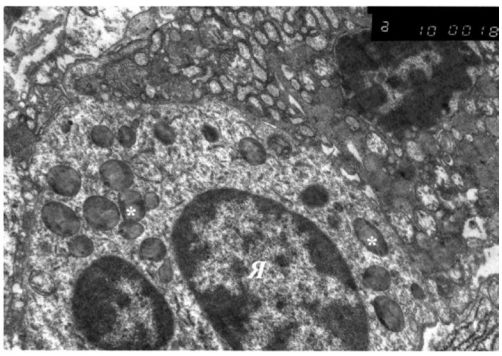
Плазмоциты чаще всего выявлялись среди массы клеток стромального окружения: фибробластов, макрофагов и лимфоцитов, при этом в местах межклеточных контактов контуры смежных цитоплазматических мембран были размыты. Единичные свободные плазматические клетки обнаружены во внеклеточном матриксе.

В периваскулярной области ткани КРР встречались лимфоциты, которые также устанавливали ассоциативные контакты с фибробластами и макрофагами. Кроме формирования контактов с клетками стромального микроокружения отмечены плотные контакты лимфоцитов с опухолевыми клетками (рис. 5, *a*), однако ультраструктурных признаков цитотоксических лимфоцитов не обнаружено. Среди клеток гематогенного происхождения присутствовали также эозинофильные гранулоциты и тучные клетки. Ультраструктурное исследование показало, что эозинофилы частично или полностью гранулированы (рис. 5, *b*). В межклеточном матриксе выявлены лишь единичные свободные гранулы. Во всех исследуемых группах прослеживались изменения гранул, проявляющиеся в просветлении обычно плотного кристаллического ядра вследствие высвобождения части его содержимого.

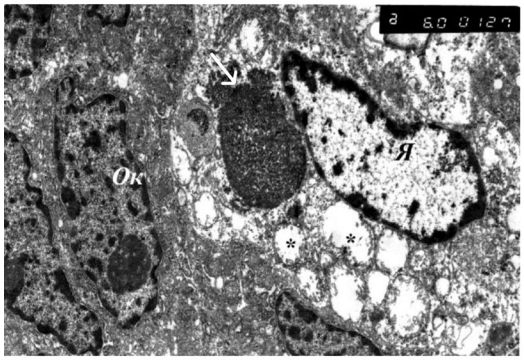
Цитоплазма тучных клеток была заполнена однородными плотными гранулами, что говорит о зрелом фенотипе (рис. 5, *c*). Во всех группах исследования встречались мастоциты с признаками выхода свободных гранул через клеточную мембрану. Вблизи опухолевых клеток тучные клетки проявляли тотальную дегрануляцию с выходом содержимого гранул в межклеточный матрикс и формированием пустот в цитоплазме.



a



b



c

Рис. 5. Клетки гематогенного происхождения в ткани КРР: *a* – лимфоцит (Л) в массе опухолевых клеток (Ок); *b* – контакт эозинофила с плазматической клеткой: кристаллическое ядро гранул утрачивает характерную электронную плотность (*); *c* – тотальная дегрануляция (#) тучной клетки (стрелкой указан выход содержимого гранул)

Fig. 5. Cells of hematogenous origin in the tissue of colorectal cancer: *a* – lymphocyte (indicated by an arrow) (Л) in the mass of tumor cells (Ок); *b* – contact of eosinophil with a plasma cell: the crystalline core of granules loses its characteristic electron density (*); *c* – total degranulation (#) of the mast cell (the arrow indicates the exit of the congenital granules)

Выводы

1. У пациентов с различными формами распространения КРР выявляются исключительно активированные фибробласты и миофибробласты.

2. Присутствие в строме КРРдвух популяций макрофагов с различными ультраструктурными признаками свидетельствует об их функциональных различиях.

3. Выраженная инфильтрация стромы плазматическими клетками – характерный признак рака толстой кишки независимо от стадии опухолевого процесса, а также от наличия атипичных плазматических клеток с растянутыми элементами гранулярной эндоплазматической сети.

4. Прогрессирование КРР сопровождается дисфункцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета: отсутствуют ультраструктурные признаки фагоцитоза в макрофагах, цитотоксическая активность лимфоцитов и присутствуют атипичные плазматические клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Labianca [et al.] // Annals of Oncology. –2013. – Vol. 24, iss. 6. – P. vi64–vi72. DOI: 10.1093/annonc/mdt354

2. Злокачественные новообразования в Беларуси: преждевременная смертность населения трудоспособного возраста, социальные потери / Н. Н. Антоненкова [и др.] // Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию кафедры онкологии / Белорус. гос. мед. ун-т ; под общ. ред. А. В. Прохорова. – Минск, 2014. – С. 13–14.

3. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2002–2011) / сост.: А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин ; под ред. О. Г. Суконко. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2012. – 333 с.

4. Adjei, I. M. Modulation of the tumor microenvironment for cancer treatment: a biomaterials approach / I. M. Adjei, S. Blanka // J. of Functional Biomaterials. – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 81–103. DOI: 10.3389/fonc.2015.00044

5. Dudas, J. Supportive and rejective functions of tumor stroma on tumor cell growth, survival, and invasivity: the cancer evolution / J. Dudas // Frontiers in Oncology. – 2015. – Vol. 5, N 44. – P. 1–2. DOI: 10.3389/fonc.2015.00044

6. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth / K. Shiga [et al.] // Cancers. – 2015. – Vol. 7, N 4. – P. 2443–2458. DOI:10.3390/cancers7040902

7. Hanchen, Li. Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer / L. Hanchen, F. Xueli, J. M. Houghton // J. of Cellular Biochemistry. – 2007. – Vol. 101, N 4. – P. 805–815. DOI: 10.1002/jcb.21159

8. Myofibroblasts in interstitial-lung diseases show diverse electron microscopic and invasive features / H. M. Karvonen [et al.] // Laboratory Investigation. – 2012. – Vol. 92, N 9. – P. 1270–1284. DOI: 10.1038/labinvest.2012.95

9. Eyden, B. The myofibroblast: phenotypic characterization as a prerequisite to understanding its functions in translational medicine / B. P. Eyden // J. of Cellular and Molecular Medicine. – 2008. – Vol. 12, N 1. – P. 22–37. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00213.x

References

1. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G. D., Mosconi S., Mandalà M., Cervantes A., Arnold D. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2013, vol. 24, iss. 6, pp. vi64–vi72. DOI: 10.1093/annonc/mdt354

2. Antonenkova N. N., Moiseev P. I., Mashevskii A. A., Yakimovich G. V. Malignant neoplasms in Belarus: premature mortality working-age population, the social loss. *Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovanii: materialy Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 40-letiyu kafedry onkologii* [Actual problems of diagnosis and treatment of malignant neoplasms: proceedings of the Republican scientific-practical conference devoted to the 40th anniversary of the Department of Oncology]. Minsk, 2014, pp. 13–14 (in Russian).

3. Sukonko O. G. (ed.) *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2002–2011).* Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2012 (in Russian).

4. Adjei I. M., Blanka S. Modulation of the tumor microenvironment for cancer treatment: a biomaterials approach. *Journal of Functional Biomaterials*, 2015, vol. 6, no. 1, pp. 81–103. DOI: 10.3390/jfb6010081

5. Dudas J. Supportive and rejective functions of tumor stroma on tumor cell growth, survival, and invasivity: the cancer evolution. *Frontiers in Oncology*, 2015, vol. 5, no. 44, pp. 1–2. DOI:10.3389/fonc.2015.00044

6. Shiga K., Hara M., Nagasaki T., Sato T., Takahashi H., Takeyama H. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth. *Cancers*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 2443–2458. DOI: 10.3390/cancers7040902

7. Hanchen L., Xueli F., Houghton J. M. Tumor microenvironment: the role of the tumor stroma in cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2007, vol. 101, no. 4, pp. 805–815. DOI:10.1002/jcb.21159

8. Karvonen H. M., Lehtonen S., Sormunen R. T., Harju T. H, Lappi-Blanco E., Bloigu R. S., Kaarteenaho R. Myofibroblasts in interstitial-lung diseases show diverse electron microscopic and invasive features. *Laboratory Investigation*, 2012, vol. 92, no. 9, pp. 1270–1284. DOI:10.1038/labinvest.2012.95

9. Eyden B. The myofibroblast: phenotypic characterization as a prerequisite to understanding its functions in translational medicine. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, vol. 12, no. 1, pp. 22–37. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2007.00213.x

Информация об авторах

Деревянко Марина Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mari.derewianko@mail.ru.

Рябцева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ассистент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: sveta.rjabceva@tut.by.

Фридман Михаил Валерьевич – д-р мед. наук, заведующий лабораторией. Минский городской клинический онкологический диспансер (пр. Независимости, 64, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: mfridman@tut.by.

Деревянко Ирина Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: irina.derewianko@yandex.by.

Залуцкий Иосиф Викторович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, директор. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: IZalutsky@gmail.com.

Information about the authors

Marina A. Derevyanko – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mari.derewianko@mail.ru.

Svetlana N. Rjabceva – Ph. D. (Med.), Assistant. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sveta.rjabceva@tut.by.

Mikhail V. Fridman – D. Sc. (Med.), Head of the Laboratory. Minsk City Clinical Oncology Center (64, Nezavisimosti Ave., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mfridman@tut.by.

Irina A. Derevyanko – Junior researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irina.derewianko@yandex.by.

Iosif V. Zalutskii – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: IZalutsky@gmail.com.

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

АГЛЯДЫ

SURVEYS

УДК 616-053.3-02: 616-008.9-055.2
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-229-243

Поступила в редакцию 22.01.2017
Received 22.01.2017

А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, М. И. Зорина

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Аннотация. Антифосфолипидный синдром (АФС) является важной мультидисциплинарной проблемой, особенно в акушерстве. Не менее значимым остается оценка состояния здоровья детей, рожденных матерями с АФС. На основании анализа и систематизации данных литературы за период с 1987 по 2017 г. представлены современные аспекты патогенеза, критерии диагностики, рассмотрены как ближайшие, так и отдаленные последствия влияния АФС матерей на их потомство. АФС во время беременности может приводить к повышению заболеваемости беременных и пассивной передаче антител к плоду, что повышает риск недоношенности, внутриутробной задержки роста, тромбоцитопении. Антифосфолипидные антитела могут оказывать влияние на нервную систему во время эмбрионального периода. Циркуляция антител у новорожденных редко приводит к тромбозу и отмечается, как правило, на фоне инфекционного процесса и/или наследственной тромбофилии. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с АФС, зависит от срока гестации, уровня физического развития, степени вовлеченности структур головного мозга. Необходимо дальнейшее долгосрочное наблюдение для оценки состояния здоровья этой категории детей в различные возрастные периоды.

Ключевые слова: новорожденные, дети, беременность, антифосфолипидный синдром, диагностические маркеры, антифосфолипидные антитела, недоношенность, ЗВУР, нервно-психическое развитие

Для цитирования: Сукало, А. В. Состояние здоровья детей, родившихся у женщин с антифосфолипидным синдромом / А. В. Сукало, В. А. Прилуцкая, М. И. Зорина // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 229–243. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-229-243

A. V. Sukalo, V. A. Prilutskaya, M. I. Zorina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

HEALTH STATUS OF CHILDREN BORN BY WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Abstract. Antiphospholipid syndrome (APS) is an important multidisciplinary problem, especially in obstetrics. The assessment of the health status of children born by mothers with APS is no less significant. Based on the analysis and the systematization of literature from 1987 to 2017, the modern aspects of pathogenesis and diagnostic criteria are presented; both immediate and long-term consequences of mothers' APS influence on their offspring are considered. APS during pregnancy can lead to an increase in the incidence of pregnancy and passive transmission of antibodies to the fetus, which increases the risk of prematurity, intrauterine growth retardation (IUGR), thrombocytopenia. Antiphospholipid antibodies can influence the nervous system during the embryonic period. Circulation of antibodies in newborns is rarely able to lead to thrombosis, usually against the background of an infectious process and/or hereditary thrombophilia. The health status of newborns, born by mothers with APS, depends on the gestational age, the level of physical development, the interest of brain structures. Further, a long-term follow-up is needed to assess the health status of children in different age periods.

Keywords: newborns, children, pregnancy, antiphospholipid syndrome (APS), diagnostic markers, antiphospholipid antibodies, prematurity, IUGR, neuropsychological development

For citation: Sukalo A. V., Prilutskaya V. A., Zorina M. I. Health status of children born by women with antiphospholipid syndrome. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 229–243 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-229-243

© Сукало А. В., Прилуцкая В. А., Зорина М. И., 2018

Введение. Антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивирующими венозными и артериальными тромбозами, акушерской патологией, тромбоцитопенией и гиперпродукцией антител к фосфолипид-белковому комплексу (антифосфолипидных антител (АФЛА), antipphoslipid antibodies (*англ.*) – aPL) [1].

Истинная частота АФС в общей популяции неизвестна. От 1 до 5 % здоровых людей имеют АФЛА. По оценкам исследователей [1], заболеваемость АФС составляет приблизительно 5 случаев на 100 000 человек в год, а распространенность – 40–50 случаев на 100 000 человек. APL обнаруживаются примерно у 30–40 % пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), но только около 10 % из них имеют АФС. Около половины случаев синдрома не связано с другим ревматическим заболеванием [2]. АФС чаще выявляют у женщин, чем у мужчин (5:1). Средний возраст пациентов 35–45 лет [2].

Принято выделять первичный и вторичный АФС: первичный диагностируют при отсутствии каких-либо других связанных с ним заболеваний, вторичный – совместно с другими аутоиммунными заболеваниями (СКВ, узелковым полиартериитом и др.).

В первую очередь АФС затрагивает женщин детородного возраста, что является большой проблемой в плане вынашивания беременности. Приблизительно у 1 % женщин, предпринимающих попытки забеременеть, наблюдаются привычные выкидыши, а у 10–15 % из них диагностируется АФС [3]. При правильном диагнозе и лечении показатель успешной беременности повышается от 15 до 90 % [4]. Несомненно, диагностика и лечение этого синдрома стали значительным шагом вперед в акушерстве. Однако в большинстве случаев после того, как мать и ребенок благополучно отправляются домой из роддома, долгосрочного катамнестического наблюдения за ними не ведется. Знание об отдаленных исходах позволило бы обеспечить профилактику и раннюю диагностику отклонений в состоянии здоровья детей и подростков.

Критерии диагностики антифосфолипидного синдрома. АФЛА могут вырабатываться и у здоровых людей. В соответствии с Международными критериями диагностики АФС, пересмотренными в 2006 г. [5], для постановки диагноза необходимо наличие хотя бы одного клинического симптома и одного положительного лабораторного критерия, определяемого не менее 2 раз (с интервалом не менее 12 недель) после клинических проявлений.

К клиническим критериям АФС относят: венозный тромбоз, артериальный тромбоз, привычное невынашивание беременности, тромбоцитопению.

Акушерские проявления включают: необъяснимую гибель одного или нескольких морфологически нормальных плодов (по данным УЗИ или патологоанатомического исследования) на 10-й неделе беременности или после; преждевременное рождение одного или нескольких морфологически нормальных новорожденных до 34-й недели беременности из-за эклампсии или тяжелой преэклампсии; три и более необъяснимых последовательных спонтанных аборта до 10-й недели беременности.

К лабораторным критериям относят: волчаночный антикоагулянт (ВА, или lupus anticoagulant (*англ.*) – LA); антикардиолипиновые антитела (аКЛ, или anticardiolipin antibodies (*англ.*) – ACLA) IgG и/или IgM (в концентрациях более 40 МЕ/мл либо выше 99 перцентили от нормы, определенных с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)); антитела к β2-гликопротеину I (anti-β-2 glycoprotein I antibodies (*англ.*) – aβ2GP-I) IgG и/или IgM (в концентрациях, превышающих 99 перцентили от нормы, определенных иммуноферментным методом ELISA).

Наличие LA является сильнейшим предиктором последующего тромбоза. Риск тромботических осложнений еще больше увеличивается при наличии положительных всех трех антител: аКЛ, LA и aβ2GP-I.

Механизмы антифосфолипид-опосредованного воздействия на плод. Антифосфолипидные антитела нарушают гемостатический баланс организма, снижая антиагрегантный и антикоагулянтный потенциалы, что приводит к увеличению частоты тромботических осложнений (артериальные и венозные тромбозы, тромбофилические состояния). Во время беременности наблюдается физиологическая гиперкоагуляция, позволяющая уменьшить кровопотерю в родах после отделения плаценты. Это может быть дополнительным фактором, который способствует раз-

витию тромбоза, приводящего к «привычной потере» плода. Развитию плацентарного тромбоза при АФС способствуют также ингибирование протеинов S и C (важнейших белков антикоагулянтной системы), аннексина V, протромбина, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация адгезии тромбоцитов.

В ряде исследований показано [2], что при АФС повышается окислительный стресс. В норме фермент параоксаназа защищает липопротеины низкой плотности от окисления путем гидролиза содержащихся в них липидов. При АФС активность этого фермента значительно снижается, а уровни 8-эпи-простагландина F2α – свободного радикала арахидоновой кислоты – увеличиваются. Тем самым aPL способствуют увеличению количества свободных радикалов [6].

Окислительный стресс напрямую влияет на структуру и функцию β2-гликопротеина I. Этот гликозилированный белок состоит из 5 доменов, каждый из которых содержит по два дисульфидных мостика, а у домена V имеется дополнительный дисульфидный мостик, связывающий цистеины (Cys) – Cys288 с Cys326. У здоровых людей преобладает свободная тиоловая форма β2-гликопротеина I, в которой мостики между Cys288 и Cys326 у домена V и Cys32 и Cys60 у домена I разрушены тиоредоксиноксидоредуктазой-1 и дисульфид-изомеразой (рис. 1). При окислительном стрессе на этих участках формируются дисульфидные связи. Уровни окисленного β2GP-I увеличены у пациентов с АФС. Свободная тиоловая форма β2GP-I защищает эндотелий от повреждения свободными радикалами кислорода.

Антитела к β2GP-I к домену I, в отличие от антител к домену V, могут вызывать тромбоз. Циркулирующий β2-гликопротеин I находится в физиологической конформации: домен I связан с доменом V. При связывании с анионной поверхностью фосфолипида через домен V происходит изменение конформации белка, что приводит к экспозиции иммуногенного эпитопа домена I, с которым и связываются антитела.

Было отмечено [8], что у пациентов с АФС уровень нитрита плазмы, который отражает активность эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), является низким. Синтезируемый эндотелиоцитами оксид азота играет важную роль в поддерживании вазодилатации, регулировании кровотока и контроле базального артериального давления. Антифосфолипидные антитела уменьшают активность эндотелиальной синтазы, вследствие чего продукция NO снижается, приводя к образованию высокотоксичных радикалов кислорода, ингибированию артериальной релаксации и адгезии лейкоцитов к эндотелию. Все чаще признается роль активации фракций

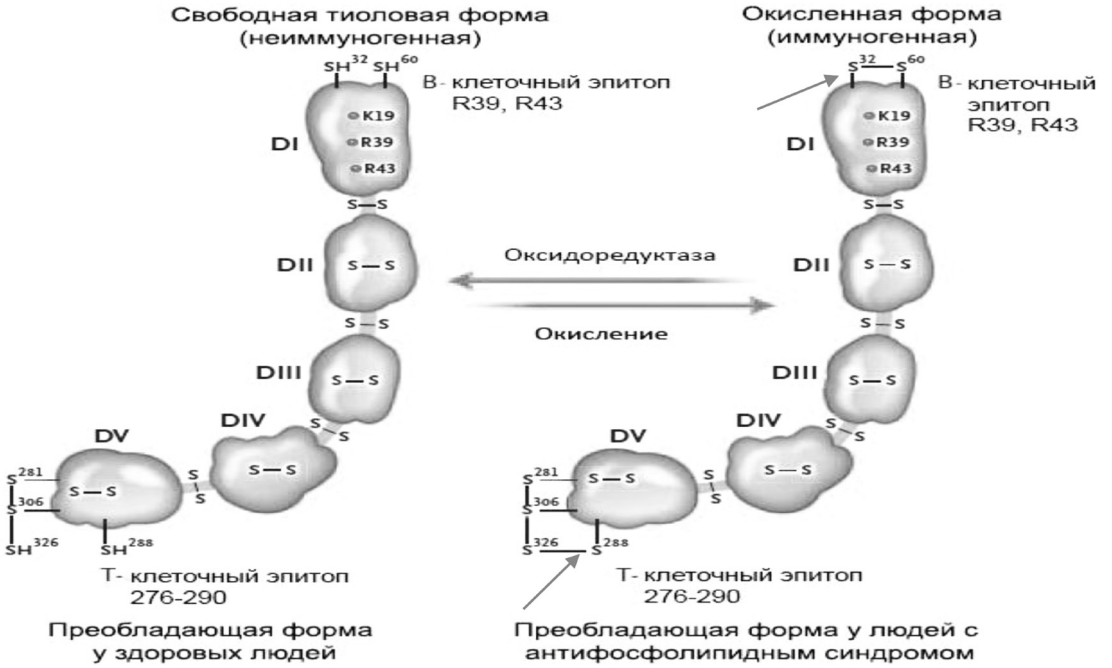


Рис. 1. Схематическое изображение преобразования структуры β2-гликопротеина I под действием оксидоредуктазы [7]

Fig. 1. Schematic representation of the transformation of the structure of β2-glycoprotein I under the influence of oxidoreductase [7]

C3, C5 комплемента. Новые данные, полученные с помощью моделирования на мышах, продемонстрировали, что aPL-опосредованная активация комплемента влечет за собой образование C5a фракции, которая связывает и активирует нейтрофилы. Это приводит к экспрессии тканевого фактора и может быть первичным звеном в невынашивании беременности [6]. Основные звенья патогенеза АФС отражены на рис. 2.

Аннексин V образует внутреннюю выстилку сосудов трофобласта, связываясь с отрицательно заряженными фосфолипидами мембран клеток. Обладая антикоагулянтным действием, он поддерживает целостность плаценты. Антитела к аннексину V при участии антител к β2-гликопротеину I разрушают «защитный экран», и риск тромбообразования повышается. Таким образом, из-за присутствия в организме матери АФЛА отмечаются изменение способности эмбриона к адгезии перед имплантацией, нарушение слияния синцития, снижение глубины инвазии трофобласта [7].

Антифосфолипидные антитела способны также непосредственно взаимодействовать с поверхностью трофобласта. При этом нарушаются синтициотрофобласт и синтез хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Уменьшение ХГЧ приводит к снижению глубины инвазии трофобласта [9].

Теоретически плод (в частности, головной мозг) может подвергаться воздействию материнских IgG aPL из-за повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. В исследованиях на мышах показано, что антифосфолипидные антитела могут связываться с клетками головного мозга [9, 10].

Исходы беременности. Женщины с АФС имеют высокий риск акушерских осложнений в виде венозных и/или артериальных тромбозов, внутриутробной гибели плода после 10-й недели беременности, спонтанных выкидышей до 10-й недели беременности, артериальной гипертензии, преэклампсии и эклампсии, отслойки плаценты, внутриутробной задержки роста плода и аритмии у плода, HELLP синдрома (гемолиза с повышением уровня ферментов печени и тромбоцитопенией). Однако самыми частыми в современных условиях являются выкидыши и преждевременные роды.

Наличие положительных всех трех антител (ACLA, LA, aβ2GP-I), а также высокий титр ACLA IgG (более 80 МЕ/мл) и высокий уровень IgA ACLA ассоциируются с высоким риском неблагоприятного исхода беременности [3]. Без соответствующего лечения потеря плода наблюда-

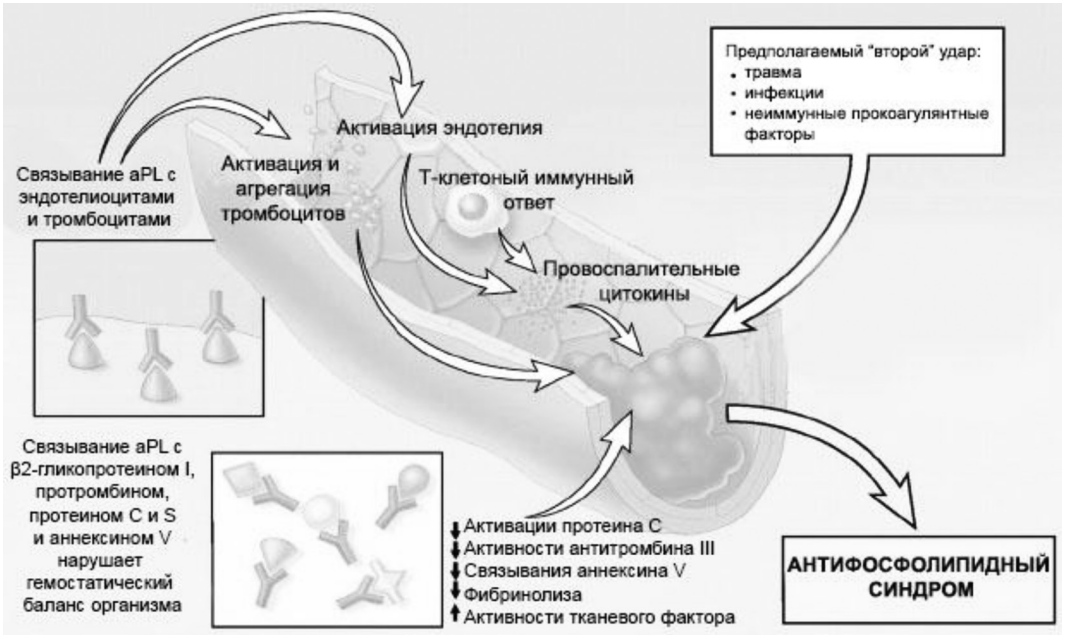


Рис. 2. Патогенез антифосфолипидного синдрома [8]

Fig. 2. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome [8]

ется почти в 80 % случаев. При адекватной фармакологической терапии успешное пролонгирование беременности может превышать 70 % [11, 12].

При патоморфологических исследованиях последа преимущественно выявляются признаки децидуального некроза, воспалительные изменения (главным образом, продуктивного характера), сосудистый тромбоз, а также отложение фибрина, синцитиальные узелки, фиброз, которые диагностируются достоверно чаще у матерей с АФС, чем у здоровых женщин [13, 14].

Новорожденные, родившиеся от матерей с антифосфолипидным синдромом. Аутоантитела присутствуют примерно у 10 % женщин детородного возраста. IgG проникают через плацентарный барьер начиная со второго триместра [7, 14]. Подклассы иммуноглобулина имеют различную проникающую способность с максимальным транспортом IgG1. Материнские антикардиолипиновые антитела и aβ2GP-I могут проникать через плаценту, что подтверждено обнаружением этих антител в плаценте и пуповинной крови [13, 15].

Неонатальные проявления во многом определяются первичным или вторичным генезом АФС у женщин, временем постановки диагноза. При синдроме неонатальной волчанки материнские антитела к антигенам Ro (SS-A) и волчаночному антикоагулянту (SS-B) вызывают повреждение миокарда плода с нарушением проводимости и поражение кожи [15, 16]. Материнские антитела, попадая в циркуляцию плода и взаимодействуя с Ro/La-антигенами тканей плода, вызывают в них воспалительную реакцию. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличие воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [15]. Причину избирательной тропности материнских аутоантител к кардиальной ткани объясняют совпадением онтогенеза сердца плода с увеличением трансплацентарного переноса аутоантител женщины в циркуляцию плода, что и определяет поражение сердца, которое характеризуется фиброзирующим миокардитом и перикардиальным выпотом, патологией проводящей системы в виде различных видов аритмий и/или блокад [15, 16]. Экспериментальные данные последних лет свидетельствуют, что в поражении кожи важное значение имеет экспрессия на поверхности кератоцитов Ro-антигенов.

Материнские и неонатальные исходы были оценены в контролируемом проспективном исследовании [17]. Авторы установили, что абдоминальное родоразрешение проводилось чаще среди матерей с АФС. У новорожденных детей значимо чаще регистрировались недоношенность, гипербилирубинемия, анемия, апноэ, внутрижелудочковые кровоизлияния, ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия. Было доказано, что частота осложнений беременности, срок гестации коррелируют с неблагоприятным неонатальным исходом [17].

Кроме того, недавно опубликованы результаты другого большого проспективного наблюдения за детьми, родившимися у матерей с АФС [18, 19]. Начиная с 2003 г. в этом европейском регистре младенцы от матерей с клиническими проявлениями первичного и вторичного (на фоне СКВ) АФС наблюдались с неонатального периода до школьного возраста. Программа включала клинические исследования, сбор данных об антропометрическом профиле, нервно-психическом развитии, контроль уровней антифосфолипидных антител. По результатам наблюдения за 147 младенцами, рожденными матерями с АФС, в 16 % случаев наблюдались преждевременные роды, в 17 % – низкая масса тела при рождении [18]. Предварительные результаты европейского регистра содержали сведения о динамическом наблюдении за 130 детьми [19]. Не было зарегистрировано ни одного случая перинатального тромбоза, несмотря на пассивную передачу через плаценту материнских антител (табл. 1, 2). Показано, что трижды установленные высокие уровни ВА или GP-I у матери ассоциированы с более тяжелым состоянием детей и длительным пребыванием их в отделении реанимации.

Приблизительно у 30 % новорожденных детей обнаруживались в крови IgG АФЛА (табл. 2) [19]. Такая небольшая передача антител может быть обусловлена тем, что антифосфолипидные антитела связываются и адсорбируются на β2GPI, а также при введении гепарина. Их титр постепенно снижался, и к году в большинстве случаев антитела не определялись. У 20 % обследованных детей они персистировали и после 24 мес. жизни. У 16 % детей, как у новорожденных от матерей с диагностированными титрами АФЛА, так и у здоровых младенцев, обнаруживались синтезированные *de novo* анти-β2GPI. Триггером для их образования могут служить различные

Т а б л и ц а 1. **Характеристика состояния здоровья детей от матерей с АФС при рождении и в динамике первых 5 лет после рождения [19]**

T a b l e 1. **Characteristics of the health status of children born by mothers with APS at birth and during the first 5 years after birth [19]**

Показатель	Возраст детей				
	при рождении (*n* = 130)	3 мес. (*n* = 110)	9 мес. (*n* = 105)	24 мес. (*n* = 64)	5 лет (*n* = 27)
Масса тела, кг	3 ± 0,5	5,7 ± 1,1	8,8 ± 1,5	12 ± 2	19 ± 5
Масса тела < 2 SD	–	3 (3 %)	4 (4 %)	0	0
Длина тела, см	48 ± 3	58 ± 2,1	71 ± 5	84 ± 7	111 ± 10
Длина тела < 2 SD	–	9 (9 %)	9 (9 %)	0	0
Окружность головы, см	34 ± 2	40 ± 2	45 ± 2	48 ± 2	50 ± 2
Окружность головы < 2 SD	–	0	2 (2 %)	0	–
Инфекции	5 (4 %)	6 (5 %)	10 (10 %)	11 (17 %)	–
Атопия	–	8 (7 %)	8 (7 %)	7 (11 %)	1 (4 %)
Волчанка	0	0	0	0	0
Тромбоз	0	0	0	0	0
Поражение ЦНС	–	1 (1 %)	1 (1 %)	3 (5 %)	2 (7 %)
Описание спектра неврологических и психоэмоциональных расстройств	–	Мышечная гипотония	Мышечная гипотония, задержка психомоторного развития	Аутизм, гиперактивное поведение, задержка речевого развития	Аутизм, гиперактивное поведение

П р и м е ч а н и е. Каждый столбец представляет количество оцениваемых детей в контрольной точке.

Т а б л и ц а 2. **Антифосфолипидные антитела у детей от матерей с АФС при рождении и в течение первых 24 мес. после рождения [19]**

T a b l e 2. **Antiphospholipid antibodies in children born by mothers with APS at birth and during the first 24 months after birth [19]**

Показатель	Пуповина (*n* = 40)	1-я неделя (*n* = 110)	3 мес. (*n* = 46)	9 мес. (*n* = 46)	24 мес. (*n* = 27)
Волчаночный антикоагулянт	0	4 (4 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	0
Антикардиолипиновый IgG (выше 99 перцентили)	7 (18 %)	18 (16 %)	6 (13 %)	9 (20 %)	5 (19 %)
Антикардиолипиновый IgG (выше 95 перцентили)	11 (28 %)	22 (20 %)	10 (22 %)	14 (30 %)	8 (30 %)
Антикардиолипиновый IgM	0	0	0	0	1 (4 %)
Анти-β2GPI IgG	5 (13 %)	16 (15 %)	14 (30 %)	15 (33 %)	1 (4 %)
Анти-β2GPI IgM	0	3 (3 %)	0	0	1 (4 %)

П р и м е ч а н и е. Каждый столбец представляет количество оцениваемых детей в контрольной точке; анти-β2GPI – антитела против β2-гликопротеина I; IgG – иммуноглобулин G.

факторы, включая инфекции (ЦМВ, герпес), вакцинацию. Однако анти-β2GPI (поликлональные антитела, взаимодействующие с различными эпитопами β2GPI) имеют неодинаковый тромботический потенциал. Антитела против домена I, как отмечалось ранее, связаны с развитием тромбозов и обнаруживаются у больных АФС, а как антитела против домена IV/V они не вызывают тромботических осложнений и присутствуют у здоровых детей [7].

В проведенном ретроспективном анализе (2009 г.) F. Serrano с соавт. [20] неонатальные осложнения, диагностированные у 13 % детей, были связаны с недоношенностью, в 4 % случаев имели место инфекции. В двух случаях наблюдалась неонатальная тромбоцитопения.

При проведении проспективного исследования (2015 г) K. Jeremic с соавт. [21] установили, что средняя масса тела новорожденных составила 2762 ± 757 г, перинатальная асфиксия

наблюдалась у 11 (25 %) новорожденных, респираторный дистресс-синдром – у 2, а внутрижелудочковое кровоизлияние – у 1. В 2017 г. опубликованы результаты изучения перинатальных исходов у матерей с первичным АФС. Выявлено, что 86 % новорожденных имели срок гестации 36 недель и среднюю массу тела при рождении 2558 г [14].

В исследовании 2016 г. российских авторов А. Я. Ильиной с соавт. [22] гипоксически-ишемическое поражение ЦНС диагностировано у 78 % новорожденных, конъюгационная желтуха – у 57 %, морфофункциональная незрелость – у 46 %, задержка внутриутробного развития – у 11 %, что ученые связали с высокой частотой у матерей вторичного АФС (80 %) и фетоплацентарной недостаточности (61 %).

Определенные изменения выявлены в гемостазиограмме новорожденных от матерей с АФС [23]. Показаны физиологическая гипокоагуляция раннего неонатального периода и тенденция к геморрагической болезни новорожденных. Установлено повышение фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот, триглицеридов, свободного холестерина, эфиров холестерина, общих липидов, сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфодиэтаноламина у детей. Данные изменения расценены авторами как повышение активности и изменение процессов проницаемости мембран клеток, а также как снижение антиоксидатной защиты [23].

В очень редких случаях у новорожденных от матерей с АФС может развиться неонатальный антифосфолипидный синдром. M. C. Boffa и E. Lachassinne в 2007 г. проведен анализ доступных в литературе наблюдений новорожденных с перинатальным тромбозом (артериальные тромбозы, наблюдаемые у 13 из 16 детей, преимущественно представлены инсультами (у 8 младенцев)). Двенадцати пациентам был выставлен диагноз неонатальный АФС, так как у них были положительными клинические и лабораторные критерии [24]. Появление АФС у новорожденных может быть связано с прохождением антител через плаценту или с синтезом их *de novo* [18, 25].

Сводные данные литературы об анамнестических и клинико-лабораторных особенностях пациентов с диагностированным неонатальным тромбозом, рожденных матерями с АФС, представлены в табл. 3. Большинство авторов подчеркивают, что тромбоз – редкое состояние неонатального периода, однако только циркуляции антифосфолипидных антител недостаточно для развития тромбоза у новорожденных [15, 24, 25], поэтому параллельно должны быть проанализированы другие наследственные и приобретенные тромбофильные факторы. У 60 % детей с перинатальным тромбозом, связанным с антифосфолипидными антителами, идентифицирован хотя бы один дополнительный фактор риска (артериальные и венозные катетеры, сепсис, асфиксия, наследственные тромбофилии) [41, 42]. Случай тромбоза сосудов нижней конечности у 10-дневного новорожденного мальчика с АФЛА сочетался с клебсиеллезным сепсисом [43]. Случай неонатального инсульта описан у новорожденного с диагностированным первичным АФС, при котором были выявлены антитела к кардиолипину и β2GPI у ребенка при их отсутствии у матери. У этого младенца выявлен протромботический аллель фактора V (Лейдена), что способствовало реализации риска тромбоза [41, 44].

Отдаленные последствия у детей, рожденных матерями с антифосфолипидным синдромом. В последние годы большой интерес исследователей вызывают поведенческие и нейропсихологические аспекты у детей, родившихся от матерей с АФС. Психоэмоциональные и неврологические расстройства обнаруживаются у них гораздо чаще, чем в популяции в целом. В исследовании, проведенном в R. Nacinovich с соавт. в 2008 г., проанализировано состояние здоровья 17 детей от матерей с первичным АФС [45]. Двое детей родились от матерей с положительными только АФЛА IgM, поэтому они не подверглись воздействию материнских антител, так как иммуноглобулины класса М не проходят через плаценту. У них были нормальные когнитивные способности и поведение. У остальных 15 детей был оценен коэффициент интеллекта (FSIQ) с помощью шкалы интеллекта Wechsler для детей (WISC-R). FSIQ составил более 85, что соответствует нормальному уровню интеллекта. Нарушения обучения выявлены у 4 (26,7 %) детей (2 девочек и 2 мальчиков): у 3 – дислексия, у 1 – дискалькулия. Из этих 4 детей одна девочка родилась преждевременно на 32-й неделе беременности с низкой массой тела при рождении. Двое детей были описаны матерями как гиперактивные (у одного из них имелись проблемы с обучением) [45].

Т а б л и ц а 3. **Сводные данные об анамнестических и клинико-лабораторных особенностях пациентов с диагностированным неонатальным тромбозом, рожденных матерями с АФС [24, 25 с изменениями и дополнениями]**

T a b l e 3. **Summary of anamnestic and clinic-laboratory features of patients with diagnosed neonatal thrombosis, born by mothers with APS [24, 25 as amended]**

Автор, год проведения	Пол	Способ родоразрешения/ масса тела при рождении/возраст дебюта тромбоза	Клинические проявления	Анамнез матери	Неонатальные антитела	Лечение	Исход
Finazzi с соавт., 1987 [26]	Ж	Преэклампсия, кесарево сечение/1330 г/20 дней	Цианоз левой ноги. УЗИ с допплером: тромбоз левой бедренной артерии	Первичный АФС, СКВ	Волчаночный антикоагулянт	НС	Смерть на 30-й день из-за обширного тромба аорты (аутопсия)
Sheridan-Pereira с соавт., 1988 [27]	Ж	Кесарево сечение/1000 г/ при рождении ДВС	Цианоз. Тромбоз верхней брыжеечной артерии через 32 ч после рождения. Центральный катетер	Материнский АФС	Волчаночный антикоагулянт	Плазмаферез и гепарин	Периферическое кровоснабжение нормализовалось на 13-й день
Silver с соавт., 1992 [28]	НС	НС/1675 г/ при рождении	Правосторонний спастический гемипарез. МРТ: инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии	Рассеянный склероз, первичный АФС	НС	НС	Улучшение гемипареза через 6 мес.
Contractor с соавт., 1992 [29]	НС	Кесарево сечение/НС/ 1 день	Гематурия. Тромбоз нижней полой вены и почечных сосудов	аКЛ IgG	аКЛ IgG	НС	Улучшение на 7-й день. Антифосфолипидный профиль отрицательный через 4 мес.
Tabbutt с соавт., 1994 [30]	М	Кесарево сечение/1380 г/ 3 дня	Сепсис. Аорта, левая почечная артерия, тромбоз правой средней мозговой артерии и сагиттального синуса	Первичный АФС	aPL отрицательные	Гепарин	Благоприятный через 2 мес.
Hage с соавт., 1994 [31]	М	Кесарево сечение /2292 г/ при рождении	Водянка плода. Тромбоз почечной вены	АФС отрицательный	Волчаночный антикоагулянт	НС	Неблагоприятный. Смерть
Teyssier с соавт., 1995 [32]	М	Естественные роды/3500 г/ 3 дня	Церебральная ишемия и массивное кровоизлияние в надпочечники	Материнский АФС	аКЛ	Фенобарбитал	Нормальная ЭЭГ через 7 мес. после рождения
De Klerk с соавт., 1997 [33]	М	Естественные роды/при рождении	Приступы, судороги правых конечностей (до 3 мин). Ишемический инсульт на уровне левой средней мозговой артерии	Материнский АФС	Волчаночный антикоагулянт	Фенобарбитал	Благоприятный, катамнез 1 год
Navarro с соавт. 1997 [34]	НС	Кесарево сечение/1900 г/ 3 дня	Респираторный дистресс-синдром, пневмоперитонеум и брыжеечный тромбоз	Первичный АФС	аКЛ IgG	НС	Смерть на 11-й день после лапаротомии

Akanli с соавт., 1998 [35]	НС	Кесарево сечение/4760 г/6 ч	Апноэ, цианоз и умеренная гипотония. ИВЛ. В динамике инсульт в области левой средней мозговой артерии	аКЛ	аКЛ IgG	НС	Судороги до 3 лет
Chow, Mellor, 2000 [36]	Ж	Кесарево сечение/3840 г/48 ч	Фокусные припадки в левых руке и ноге. КТ: ишемический инфаркт	Первичный АФС	аКЛ IgG	Фенобарбитал, фенитоин	Благоприятный неврологический статус в 5 мес. без особенностей
Tuohy, Harrison, 2005 [37]	М	Преэклампсия, кесарево сечение/830 г/5 дней	Анурия, бледность и отсутствие пульса в нижних конечностях. Аортальный тромбоз	Первичный АФС	аКЛ IgG	Алтеплаза (Actilyse)	Смерть от почечной недостаточности на 10-й день
Soares Rolim с соавт., 2006 [38]	М	НС/2410 г/20 ч	Тромбоцитопения; пневмония, перикардиальный выпот; тромбоз подключичной и наружной яремной вен	Вторичный АФС	аКЛ IgG, аКЛ IgM	Иммуноглобулин, гепарин, антибиотики	Смерть
Paro-Panjan с соавт., 2007 [39]	М	Естественные роды/ 3280 г/13 ч	Судороги. МРТ: окклюзия левой средней мозговой артерии (ишемический инфаркт)	аКЛ	аКЛ IgG, полиморфизм генов протромбина (G20210A) и метилентетрагидрофолат редуктазы (C677T)	Фенобарбитал	Нет неврологического дефицита при осмотре через 1 год
De Carolis с соавт., 2012 [40]	НС	Естественные роды/ 3120 г/18-й день	Респираторный дистресс-синдром, пневмония, тромбоз сагиттального синуса. МРТ: окклюзия верхнего сагиттального синуса	аКЛ	аКЛ IgG	НС	Благоприятный, неврологический статус в 6, 12 мес. жизни без особенностей

П р и м е ч а н и е. АФС – антифосфолипидный синдром, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НС – не сообщается, aPL – антифосфолипидные антитела, аКЛ – антикардиолипиновые антитела, Ig – иммуноглобулин, LA – lupus anticoagulant (*англ.*), волчаночный антикоагулянт.

В проспективном европейском многоцентровом исследовании, выполненном A. Mekinian с соавт. и опубликованном в 2013 г., проанализировано состояние здоровья 130 младенцев, рожденных матерями с АФС. Поведенческие аномалии, такие как аутизм, гиперактивное поведение, задержка речи, нарушение психомоторного развития, были установлены у 5 % детей. Дополнительным фактором развития таких отклонений могла быть высокая частота недоношенности у детей от матерей с АФС. Однако, так как в данном исследовании отсутствовала контрольная группа, полученные результаты о более высоком риске развития поведенческих и когнитивных расстройств у детей, подвергшихся воздействию антифосфолипидных антител, стоит интерпретировать с осторожностью [18].

Одним из факторов развития церебрального паралича у детей, согласно результатам исследования М. А. Москаленко («Церебральный паралич у детей, рожденных от матерей с серопозитивным и серонегативным вариантом антифосфолипидного синдрома», 2003), может быть АФС у матери. Причем церебральный паралич имеет некоторые клинические особенности: преимущественно двойная гемиплегическая форма, гипотрофия и атрофия мышц, отставание в физическом развитии, быстрое формирование контрактур [46]. Разработанная на основании данных литературы и результатов собственного исследования авторов схема патогенеза церебрального паралича у детей, рожденных женщинами с АФС, приведена на рис. 3.

Другие исследователи также нашли связь между циркуляцией у матерей антифосфолипидных антител и расстройствами нервно-психического статуса их детей. Аутизм наблюдался лишь у трех младенцев, родившихся у матерей с первичным АФС и длительно персистирующими антителами к β2GP-I при сравнении с группой детей от матерей с АФС и СКВ [48]. В ряде публикаций показано, что судороги коррелируют с длительной циркуляцией антител аКЛ [49, 50].

Неврологическая дисфункция, опосредуемая АФЛА, наблюдалась также в экспериментах на мышах и кошках. Доказано, что длительное воздействие антител вызывает гиперактивное пове-



Рис. 3. Схема патогенеза церебрального паралича у детей, рожденных женщинами с АФС [47]

Fig. 3. Scheme of the pathogenesis of cerebral palsy in children born by women with APS [47]

дение и неврологическую дисфункцию на модели мышей. Поведенческие и когнитивные нарушения у лабораторных мышей проявлялись только при длительной экспозиции АФЛА [51]. При гистологическом исследовании признаки ишемического повреждения отсутствовали, но имели место воспалительные инфильтраты [42, 51].

Поздние неврологические и поведенческие проявления у детей могут быть связаны не только с материнскими антифосфолипидными антителами, но и с *de novo* первичным АФС [41, 50, 52].

Заключение. Наличие АФС у матери может повлиять на исход беременности, перинатальные осложнения, а также на психомоторное и когнитивное развитие детей. Акушерские исходы благодаря проводимой терапии удалось существенно улучшить. Тем не менее остается небольшой процент женщин, испытывающих трудности с вынашиванием беременности, несмотря на проводимое лечение. Исход и характер течения беременности определяются первичным или вторичным генезом АФС у женщин, временем постановки диагноза.

Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с АФС, зависит от срока гестации, уровня физического развития, степени вовлеченности структур головного мозга. В большинстве случаев дети от матерей с АФС рождаются здоровыми, с нормальным нервно-психическим и интеллектуальным уровнем, а наличие циркулирующих антифосфолипидных антител не приводит к аутоиммунным заболеваниям или тромбозам. Однако необходимо дальнейшее изучение влияния персистирующих у детей антител β2GPI против домена IV/V. Осложнения в неонатальном периоде у детей от матерей с первичным АФС чаще связаны с недоношенностью и задержкой внутриутробного роста. При синдроме неонатальной волчанки материнские антитела вызывают поражение кожи и повреждение миокарда с нарушением проводимости. Циркуляция антител у новорожденных редко приводит к тромбозу и отмечается, как правило, на фоне инфекционного процесса и/или наследственной тромбофилии. У некоторых младенцев могут иметь место последствия раннего органического поражения головного мозга, которое, вероятно, связано как с материнскими аутоантителами, так и с недоношенностью, перинатальной гипоксией, неонатальными тромбозами, что определяет необходимость дальнейшего наблюдения за психоневрологическим статусом этих детей.

Для женщин с АФС во время беременности важен тщательный мониторинг плацентарного кровообращения, роста и развития плода, тестирование уровней антифосфолипидных антител в сыворотке крови, персонифицированное лечение, что обеспечит наилучшие перинатальные исходы. Новорожденные, родившиеся у матерей с АФС, нуждаются в динамическом наблюдении врача-педиатра и врача-невролога для комплексной оценки состояния их здоровья в различные возрастные периоды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Gómez-Puerta, J. A. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome / J. A. Gómez-Puerta, R. Cervera // J. of Autoimmunity. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006

2. Lockshin, M. D. Update on antiphospholipid syndrome / M. D. Lockshin // Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases. – 2006. – Vol. 66, N 3. – P. 195–197.

3. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art / F. A. Di Prima [et al.] // J. of Prenatal Medicine. – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 41–53.

4. Ateka-Barrutia, O. The challenge of pregnancy for patients with SLE / O. Ateka-Barrutia, M. A. Khamashta // Lupus. – 2013. – Vol. 22, N 12. – P. 1295–1308. DOI: 10.1177/0961203313504637

5. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis [et al.] // J. of Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

6. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss / V. M. Holers [et al.] // J. of Experimental Medicine. – 2002. – Vol. 195, N 2. – P. 211–220. DOI: 10.1084/jem.200116116

7. Giannakopoulos, B. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, S. A. Krilis // New England J. of Medicine. – 2013. – Vol. 368, N 11. – P. 1033–1044. DOI: 10.1056 / NEJMra1112830

8. Hanly, J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview / J. G. Hanly // CMAJ. – 2003. – Vol. 168, N 13. – P. 1675–1682.

9. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome / A. Tincani [et al.] // Current Rheumatology Reports. – 2009. – Vol. 11, N 1. – P. 70–76. DOI: 10.1007/s11926-009-0010-8

10. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I / N. Di Simone [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2000. – Vol. 43, N 1. – P. 140–150. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P

11. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes / C. Nalli [et al.] // Lupus. – 2014. – Vol. 23, N 6. – P. 507–517. DOI: 10.1177/0961203313501402

12. Харкевич, О. Н. Ведение беременности и родов у пациенток с антифосфолипидным синдромом / О. Н. Харкевич, Е. А. Латникова // Мед. новости. – 2011. – № 2. – С. 51–59.

13. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes / J. T. van Horn [et al.] // Placenta. – 2004. – Vol. 25, N 7. – P. 642–648. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.12.006

14. AB0485 Primary antiphospholipid syndrome: maternal and fetal outcome / C. Otaduy [et al.] // Annals Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76, Suppl. 2. – P. 1220–1221. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5621

15. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study / G. Moroni [et al.] // J. of Autoimmunity. – 2016. – Vol. 74. – P. 6–12. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.07.010

16. Кошелева, Н. М. Неонатальная волчанка / Н. М. Кошелева, З. С. Алекберова // Соврем. ревматология. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 92–97.

17. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome / F. Nili [et al.] // J. of Neonatal Perinatal Medicine. – 2013. – Vol. 6, N 3. – P. 225–230. DOI: 10.3233/NPM-1370113

18. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome / A. Mekinian [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2013. – Vol. 72, N 2. – P. 217–222. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201167

19. European registry of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary results / M. Motta [et al.] // Minerva Pediatrica. – 2010. – Vol. 62, N 3, Suppl. 1. – P. 25–27.

20. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population / F. Serrano [et al.] // Acta Reumatológica Portuguesa, 2009. – Vol. 34, N 3. – P. 492–497.

21. Neonatal outcome in pregnant patients with antiphospholipid syndrome / K. Jeremic [et al.] // J. of Perinatal Medicine. – 2015. – Vol. 43, N 6. – P. 761–768. DOI: 10.1515/jpm-2014-0118

22. Тромбофилия как этиопатогенетический фактор нарушений в системе «женщина–плод–новорожденный» / А. Я. Ильина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 21–29.

23. Антифосфолипидный синдром: состояние системы гемостаза и липидного обмена в системе «женщина–плод–новорожденный» / А. Я. Ильина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 4. – С. 74–84.

24. Boffa, M. C. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review / M. C. Boffa, E. Lachassinne // Lupus. – 2007. – Vol. 16, N 8. – P. 634–641. DOI: 10.1177/0961203307079039

25. De Peixoto, M. V. Clinical, laboratory, and therapeutic analyses of 21 patients with neonatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a literature review / M. V. de Peixoto, J. F. de Carvalho, C. E. M. Rodrigues // J. of Immunology Research. – 2014. – Vol. 2014, Art. ID 672603. – 9 p. DOI: 10.1155/2014/672603

26. Maternal lupus anticoagulant and fatal neonatal thrombosis / G. Finazzi [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 1987. – Vol. 57, N 2, Art. N 238.

27. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant / M. Sheridan-Pereira [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 1988. – Vol. 71, N 6, Pt. 2. – P. 1016–1018.

28. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies / R. K. Silver [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 1992. – Vol. 80, N 3, Pt. 2. – P. 497–499.

29. Neonatal thrombosis with anticardiolipin antibody in baby and mother / S. Contractor [et al.] // Amer. J. of Perinatology. – 1992. – Vol. 9, N 5–6. – P. 409–410. DOI: 410. 10.1055/s-2007-999276

30. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome / S. Tabbutt [et al.] // J. of Perinatology. – 1994. – Vol. 14, N 1. – P. 66–70.

31. Fetal renal vein thrombosis, hydrops fetalis, and maternal lupus anticoagulant. A case report / M. L. Hage [et al.] // Prenatal Diagnosis. – 1994. – Vol. 14, N 9. – P. 873–877.

32. Anticorps anticardiolipine, ischémie cérébrale et hémorragie surrénalienne chez un nouveau-né / G. Teysier [et al.] // Archives de Pédiatrie. – 1995. – Vol. 2, N 11. – P. 1086–1088. DOI: 10.1016/0929-693X(96)81285-1

33. De Klerk, O. L. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant / O. L. de Klerk, T. W. de Fries, L. G. Sinnige // Pediatrics. – 1997. – Vol. 100, N 4, Art. E8. – 3 p. DOI: 10.1542/peds.100.4.e8

34. Navarro, F. Neonatal antiphospholipid syndrome / F. Navarro, M. A. Doña-Naranjo, I. Villanueva // J. of Rheumatology. – 1997. – Vol. 24, N 6. – P. 1240–1241.

35. Neonatal middle cerebral artery infarction: association with elevated maternal anticardiolipin antibodies / L. F. Akanli [et al.] // Amer. J. of Perinatology. – 1998. – Vol. 15, N 6. – P. 399–402. DOI: 10.1055/s-2007-993965

36. Chow, G. Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies / G. Chow, D. Mellor // Developmental Medicine and Child Neurology. – 2000. – Vol. 42, N 6. – P. 412–413. DOI: 10.1017/s001216220000075x

37. Tuohy, J. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis / J. Tuohy, A. Harrison // Australian and New Zealand J. Obstetrics and Gynaecology. – 2005. – Vol. 45, N 2. – P. 175–176. DOI: 10.1111/j.1479-828x.2005.00371.x

38. Soares Rolim, A. M. Neonatal antiphospholipid syndrome / A. M. Soares Rolim, M. Castro, M. B. Santiago // Lupus. – 2006. – Vol. 15, N 5. – P. 301–303. DOI: 10.1191/0961203306lu2295cr

39. Paro-Panjan, D. Neonatal antiphospholipid syndrome associated with heterozygous methylentetrahydrofolate reductase C677T and prothrombin G20210A gene mutations / D. Paro-Panjan, L. Kitanovski, T. Avcin // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 720–721. DOI: 10.1093/rheumatology/kem011

40. Isolated cerebral sinovenous thrombosis: a rare case of neonatal antiphospholipid syndrome / M. P. De Carolis [et al.] // Indian Pediatrics. – 2012. – Vol. 49. – P. 411–412.

41. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature / O. Gordon [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2014. – Vol. 44, N 2. – P. 241–245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003

42. Magalhães, C. S. Neonatal Antiphospholipid Syndrome / C. S. Magalhães, L. M. Suppo de Souza Rugolo, C. E. P. Trindade // NeoReviews. – 2014. – Vol. 15, N 5. – P. e169–e176. DOI: 10.1542/neo.15-5-e169

43. Antiphospholipid syndrome in a neonate / M. A. Bhat [et al.] // Pediatric Dermatology. – 2011. – Vol. 28. – P. 342–345. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01254.x

44. Alshekaili, J. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome / J. Alshekaili, G. Reynolds, M. C. Cook // Lupus. – 2010. – Vol. 19, N 13. – P. 1565–1568. DOI: 10.1177/0961203310375263

45. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome / R. Nacinovich [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2008. – Vol. 59, N 3. – P. 345–351. DOI: 10.1002/art.23311

46. Москаленко, М. А. Церебральный паралич у детей, рожденных от матерей с серопозитивным и серонегативным вариантом антифосфолипидного синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.15 / М. А. Москаленко; Харьк. гос. мед. акад. последипл. образования. – Харьков, 2003. – 22 с.

47. Москаленко, М. А. Модель патогенеза и принципы диагностики церебрального паралича у детей, рожденных от матерей с антифосфолипидным синдромом / М. А. Москаленко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 92–99.

48. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome / N. Abisror [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2013. – Vol. 43, N 3. – P. 348–351. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.001

49. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-β2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy / R. Cimaz [et al.] // Epilepsia. – 2002. – Vol. 43, N 1. – P. 52–59. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.00701.x

50. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke – a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? / Y. Berkun [et al.] // Lupus. – 2014. – Vol. 23, N 10. – P. 986–993. DOI: 10.1177/0961203314531842

51. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models / S. Appenzeller [et al.] // Clinical Rheumatology. – 2012. – Vol. 31, N 3. – P. 403–406. DOI: 10.1007/s10067-011-1922-z

52. Rajagopal, R. Thromboembolism and anticoagulation management in the preterm infant / R. Rajagopal, F. C. Cheah, P. Monagle // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2016. – Vol. 21, N 1. – P. 50–56. DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.005

References

1. Gómez-PuertaJ. A., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 2014, vol. 48–49, pp. 20–25. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.006

2. Lockshin M. D. Update on antiphospholipid syndrome. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*, 2006, vol. 66, no. 3, pp. 195–197.

3. Di Prima F. A., Valenti O., Hyseni E., Giorgio E., Faraci M., Renda E., De Domenico R., Monte S. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of Prenatal Medicine*, 2011, vol. 5, no. 2, pp. 41–53.

4. Ateka-Barrutia, O., Khamashta M. A. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus*, 2013, vol. 22, no. 12, pp. 1295–1308. DOI: 10.1177/0961203313504637

5. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R., Derksen R. H. W. M., de Groot P. G., Koike T., Meroni P. L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P. G., Krilis S. A. International consensus statement on an update of the classification criternia for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, vol. 4, no. 2, pp. 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x

6. Holers V. M., Girardi G., Mo L., Guthridge J. M., Molina H., Pierangeli S. S., Espinola R., Xiaowei L. E., Mao D., Vialpando Ch. G., Salmon J. E. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *Journal of Experimental Medicine*, 2002, vol. 195, no. 2, pp. 211–220. DOI: 10.1084/jem.200116116

7. Giannakopoulos, B. Krilis S. A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 368, no. 11, pp. 1033–1044. DOI: 10.1056/NEJMra1112830

8. Hanly J. G. Antiphospholipid syndrome: an overview. *CMAJ*, 2003, vol. 168, no. 13, pp. 1675–1682.

9. Tincani A., Rebaioli Ch. B., Andreoli L., Lojacono A., Motta M. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 70–76. DOI: 10.1007/s11926-009-0010-8

10. Di Simone N., Meroni P. L., del Papa N., Raschi E., Caliandro D., de Carolis S., Khamashta M. A., Atsumi T., Hughes G. R. V., Balestrieri G., Tincani A., Casali P., Caruso A. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis and Rheumatism*, 2000, vol. 43, no. 1, pp. 140–150. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<140::AID-ANR18>3.0.CO;2-P

11. Nalli C., Iodice A., Andreoli L., Lojacono A., Motta M., Fazzi E., Tincani A. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. *Lupus*, 2014, vol. 23, no. 6, pp. 507–517. DOI: 10.1177/0961203313501402

12. Kharkevich O. N., Latnikova E. A. *Care in pregnancy* childbirth in patients with antiphospholipid syndrome. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2011, no. 2, pp. 51–59 (in Russian).

13. Van Horn J. T., Craven C., Ward K., Branch D. W., Silver R. M. Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta*, 2004, vol. 25, no. 7, pp. 642–648. DOI: 10.1016/j.placenta.2003.12.006

14. Otaduy C., Alba P. B., Gobbi C. A., Alvarez A., Albiero A., Albiero E. H., Propato M. L., Yorio M. A. AB0485 Primary antiphospholipid syndrome: maternal and fetal outcome. *Annals Rheumatic Diseases*, 2017, vol. 76, suppl. 2, pp. 1220–1221. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5621

15. Moroni G., Doria A., Giglio E., Tani Ch., Zen M., Strigini F., Zaina B., Tincani A., de Liso F., Matinato C., Grossi C., Gatto M., Castellana P., Limardo M., Meroni P. L., Messa P., Ravani P., Mosca M. Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *Journal of Autoimmunity*, 2016, vol. 74, pp. 6–12. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.07.010

16. Kosheleva N. M., Alekberova Z. C. Neonatal lupus. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern Rheumatology], 2015, vol. 9, no. 4, pp. 92–97 (in Russian).

17. Nili F., McLeod L., O'Connell C., Sutton E., McMillan D. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 2013, vol. 6, no. 3, pp. 225–230. DOI: 10.3233/NPM-1370113

18. Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P., Carbillon L., Motta M., Vicaut E., Boinot C., Avcin T., Letoumelin Ph., de Carolis S., Rovere-Querini P., Lambert M., Derenne S., Pourrat O., Stirnemann J., Chollet-Martin S., Biasini-Rebaioli Ch., Rovelli R., Lojacono A., Ambrozic A., Botta A., Benbara A., Pierre F., Allegri F., Nuzzo M., Hatron P.-Y., Tincani A., Fain O., Aurousseau M.-H., Boffa M.-C. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013, vol. 72, no. 2, pp. 217–222. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201167

19. Motta M., Lachassinne E., Boffa M. C., Tincani A., Avcin T., de Carolis S., Aurousseau M. H., le Toumelin P., Lojacono A, de Carolis M. P., Chirico G. European registry of infants born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary results. *Minerva Pediatrica*, 2010, vol. 62, no. 3, suppl. 1, pp. 25–27.

20. Serrano F., Nogueira I., Borges A., Branco J. Primary antiphospholipid syndrome: pregnancy outcome in a portuguese population. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2009, vol. 34, no. 3, pp. 492–497.

21. Jeremic K., Stefanovic A., Dotlic J., Stojnic J., Kadija S., Vilendecic Z., Janjic T., Jeremic J. Neonatal outcome in pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Journal of Perinatal Medicine*, 2015, vol. 43, no. 6, pp. 761–768. DOI: 10.1515/jpm-2014-0118

22. Il'ina A. Ya., Shumilov P. V., Mishchenko A. L., Barinova A. S., Kokaya I. Yu., Kashin V. N., Pobedinskaya O. S., Solov'eva I. V., Kharlamova T. S., Budantsev A. V., Akhalova E. A. Thrombophilia as a factor of ethiology and pathogenesys of disorders in the system "woman–fetus–newborn". *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya* [Obstetrics, gynecology and reproduction], 2016, vol. 10, no. 4, pp. 21–29 (in Russian).

23. Il'ina A. Ya., Shumilov P. V., Turkina T. I., Kirillova N. I., Barinova A. S., Kuzin I. I., Mishchenko A. L., Kokaya I. Yu., Kashin V. N., Pobedinskaya O. S. Antiphospholipid syndrome: hemostasis and lipid metabolism system state in the "woman–fetus–newborn" system. *Pediatriya. Zhurnal imeni G. N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal of G. N. Speransky], 2016, vol. 95, no. 4, pp. 74–84 (in Russian).

24. Boffa M. C., Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus*, 2007, vol. 16, no. 8, pp. 634–641. DOI: 10.1177/0961203307079039

25. De Peixoto M. V., de Carvalho J. F., Rodrigues C. E. M. Clinical, laboratory, and therapeutic analyses of 21 patients with neonatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a literature review. *Journal of Immunology Research*, 2014, vol. 2014, art. ID 672603. 9 p. DOI: 10.1155/2014/672603

26. Finazzi G., Cortelazzo S., Viero P., Galli M., Barbui T. Maternal lupus anticoagulant and fatal neonatal thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 1987, vol. 57, no. 2, art. no. 238.

27. Sheridan-Pereira M., Porreco R. P., Hays T., Burke M. S. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstetrics and Gynecology*, 1988, vol. 71, no. 6, pt. 2, pp. 1016–1018.

28. Silver R. K., MacGregor S. N., Pasternak J. F., Neely S. E. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *Obstetrics and Gynecology*, 1992, vol. 80, no. 3, pt. 2, pp. 497–499.

29. Contractor S., Hiatt M., Kosmin M., Kim H. C. Neonatal thrombosis with anticardiolipin antibody in baby and mother *American Journal of Perinatology*, 1992, vol. 9, no. 5–6, pp. 409–410. DOI: 410. 10.1055/s-2007-999276

30. Tabbutt S., Griswold W. R., Ogino M. T., Mendoza A. E., Allen J. B., Reznik V. M. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *Journal of Perinatology,* 1994, vol. 14, no. 1, pp. 66–70.

31. Hage M. L., Liu R., Marcheschi D. G., Bowie J. D., Allen N. B., B. Macik G. Fetal renal vein thrombosis, hydrops fetalis, and maternal lupus anticoagulant. A case report. *Prenatal Diagnosis*, 1994, vol. 14, no. 9, pp. 873–877. DOI: 10.1002/pd.1970140918

32. Teysier G., Gautheron V., Absi L., Galambrun C., Ravni C., Lepetit J. C. Anticorps anticardiolipine, ischémie cérébrale et hémorragie surrénalienne chez un nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*, 1995, vol. 2, no. 11, pp. 1086–1088. DOI: 10.1016/0929-693X(96)81285-1

33. De Klerk O. L., de Fries T. W., Sinnige L. G. An unusual cause of neonatal seizures in a newborn infant. *Pediatrics*, 1997, vol. 100, no. 4, art. E8, 3 p. DOI: 10.1542/peds.100.4.e8

34. Navarro F., Doña-Naranjo M. A., Villanueva I. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Journal of Rheumatology*, 1997, vol. 24, no. 6, pp. 1240–1241.

35. Akanli L. F., Trasi S., Thuraisamy K., Bergtraum M., Thantu A., Fischer R., Cohen-Addad N. Neonatal middle cerebral artery infarction: association with elevated maternal anticardiolipin. *American Journal of Perinatology*, 1998, vol. 15, no. 6, pp. 399–402. DOI: 10.1055/s-2007-993965

36. Chow G., Mellor D. Neonatal cerebral ischaemia with elevated maternal and infant anticardiolipin antibodies. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2000, vol. 42, no. 6, pp. 412–413. DOI: 10.1017/s001216220000075x

37. Tuohy J., Harrison A. Prenatal transfer of anticardiolipin antibodies associated with fatal neonatal aortic thrombosis. *Australian and New Zealand J. Obstetrics and Gynaecology*, 2005, vol. 45, no. 2, pp. 175–176. DOI: 10.1111/j.1479-828x.2005.00371.x

38. Soares Rolim A. M., Castro M., Santiago M. B. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2006, vol. 15, no. 5, pp. 301–303. DOI: 10.1191/0961203306lu2295cr

39. Paro-Panjan D., Kitanovski L., Avcin T. Neonatal antiphospholipid syndrome associated with heterozygous methylentetrahydrofolate reductase C677T and prothrombin G20210A gene mutations. *Rheumatology*, 2007, vol. 46, no. 4, pp. 720–721. DOI: 10.1093/rheumatology/kem011

40. De Carolis M. P., Salvi S., Bersani I., de Carolis S. Isolated cerebral sinovenous thrombosis: a rare case of neonatal antiphospholipid syndrome. *Indian Pediatrics*, 2012, vol. 49, pp. 411–412.

41. Gordon O., Almagor Y., Fridler D., Mandel A., Qutteineh H., Yanir A., Reif Sh., Revel-Vilk Sh. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014, vol. 44, no. 2, pp. 241–245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003

42. Magalhães C. S., Suppo de Souza Rugolo L. M., Trindade C. E. P. Neonatal Antiphospholipid Syndrome. *NeoReviews*, 2014, vol. 15, no. 5, pp. e169–e176. DOI: 10.1542/neo.15-5-e169

43. Bhat M. A., Kawoosa M. S., Bhat J. I., Ali S. W. Antiphospholipid syndrome in a neonate. *Pediatric Dermatology*, 2011, vol. 28, pp. 342–345. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01254.x

44. Alshekaili J., Reynolds G., Cook M. C. De novo infantile primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*, 2010, vol. 19, no. 13, pp. 1565–1568. DOI: 10.1177/0961203310375263

45. Nacinovich R., Galli J., Bomba M., Filippini E., Parrinello G., Nuzzo M., Lojacono A., Motta M., Tincani A. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, vol. 59, no. 3, pp. 345–351. DOI: 10.1002/art.23311

46. Moskalenko M. A. *Cerebral palsy in children born to mothers with seropositive and seronegative variant of antiphospholipid syndrome.* Abstract of Ph. D. diss. Kharkiv, 2003. 22 p. (in Russian).

47. Moskalenko M. A. Model of pathogenesis and principles of diagnosis of cerebral palsy in children born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i* [Medical and social problems of the family], 2003, vol. 8, no. 2, pp. 92–99.

48. Abisror N., Mekinian A., Lachassinne E., Nicaise-Roland P., de Pontual L., Chollet-Martin S., Boddaert N., Carbillon L., Fain O. Autism spectrum disorders in babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2013, vol. 43, no. 3, pp. 348–351. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.001

49. Cimaz R., Romeo A., Scarano A., Avin T., Viri M., Veggiotti P., Gatti A., Lodi M., Catelli L., Panzeri P., Cecchini G., Meroni P. L. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-β2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2002, vol. 43, no. 1, pp. 52–59. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.00701.x

50. Berkun Y., Simchen M. J., Strauss T., Menashcu S., Padeh S., Kenet G. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke – a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? *Lupus*, 2014, vol. 23, no. 10, pp. 986–993. DOI: 10.1177/0961203314531842

51. Appenzeller S., Lapa A. T., Guirau C. R., de Carvalho J. F., Shoenfeld Y. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models. *Clinical Rheumatology*, 2012, vol. 31, no. 3, pp. 403–406. DOI: 10.1007/s10067-011-1922-z

52. Rajagopal R., Cheah F. C., Monagle P. Thromboembolism and anticoagulation management in the preterm infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2016, vol. 21, no. 1, pp. 50–56. DOI: 10.1016/j.siny.2015.10.005

Информация об авторах

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заместитель председателя Президиума НАН Беларуси. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Прилуцкая Вероника Анатольевна – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2489861@rambler.ru.

Зорина Маргарита Игоревна – студент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).

Veronica A. Prilutskaya – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2489861@rambler.ru.

Margarita I. Zoryna – Student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynskiy Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus).

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

M > D
KWWSV GRL RUJ

Ihklmibe Z \ j_^Zdpbx
Received

: : Lmah\Z F E Emsbd E B >Zgbeh\Z

;_ehjmkkdZy f_^bpbgkdZy ZdZ^_fby ihke_^biehfgh]h h[jZah\Zgby Fbgkd

FHE?DMEYJGH =?G?LBQ?KDB? F:JD?JU
<UKHDH>BNN?J?GPBJH<:GGUO NHJF J:D: SBLH<B>GHC @?E?A

:gghlZpbkyukhdh^bnn_j_gpbjh\ZggZy dZjpbghfZ sblh\b^ghc `_e_au klZgh\blky \k
guf b khpbZevgh agZqbfuf aZ[he_\Zgb_f JZa\blb_ iZlheh]bb kj_^b qj_a\uqZc
kl_gguo maeh\uo h[jZah\Zgbc sblh\b^ghc `_e_au kha^Z_l ^hihegbl_evgu_ keh`gh
klbdb >ey memqr_gby ^bZ]ghklbdb b e_q_gby iZlheh]bb ijh_^_g ZgZeba wnn_
BRAF, RAS, PIK3CA, AKT1, PTEN, LJ , TERT, RET/PTC, 3$; 33$5CTNNB1 \ fZl_jbZe_ k ihfhsvx-lhgdhb]hev
ghc ZkibjZpbhgghc [bZhikeeyijjghc nheebdmeyjghc f_^meeyjghc b ZgZie-Zklbq_kdh
dmeyjghc Z^_ghf_ GZ hkgh\Zgbb ihemq_gguo ^Zgguo k^_eZg \u\h^ qlh dhf[bgZ
\ _^bgmx iZg_ev ^Z_l ohjhrbc j_amevlZl agZqbfuc ^ey ^bZ]ghklbdb ijh]ghaZ ihy
Z lZd`_ ^ey nhjfbjh\Zgby ieZgZ ^Zevg_cr_]h gZ[ex^_gby iZpb_glZ >ey ^bZ]ghklb
ij_^eh`_gZ ^bZ]ghklbq_kdZy ibRAF, kRAS, hRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 3$; 33$5 q-m\
kl\bl_evghklvx b±ki_pbnbqghk±lvx < kemqZ_ pblheh]bq_kdh]h hl_lZ ©Zlbiby g_h
kl_i_gb aehdZq_kl_gghklbª beb ©nheebdmeyjgh_ ihjZ`_gb_ g_hij_^_e-_ggh]h agZ
g_eb [m^_l \ukhdhwnn_dlb\gh ljb ih^haj_gbb gZ iZibeeyjgmx dZBRAF hqfm\fh`_l [ul
kl\bl_evghklv ±ki_pbnbqghklv beb iZg_evBRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR qm\kl\bl_evghklv ±
± ki_pbnbqghklv ± L_±kl iZg_eb 7K\UR6HT7K\j*HhQ5RVHWWD*b7K\YUHDLG3ULQW
k qm\kl\bl_evghklvx hqdh]ehdjZlgh ih\urZxl dZq_kl\h ^bZ]\gukkhdZdyb klh^gfZdkhv b keh`
ghklv \ jZa_jlu\Zgbb wlbo f_lh^bd aZljm^gy_l bkihevah\Zgb_ bo \ dZq_kl_ jmlbg
Dexq_\u_ kehuZhdh^bnn_j_gpbjh\ZggZy dZjpbghfZ sblh\b^ghc BRAF au hgdh]
RAS, PIK3CA, AKT1, PTEN, LJ , TERT, RET/PTC, 3$; 33$5CTNNB1 fbdjhJGD l_ehf_jZaZ 5RVHWWD*;
$¿UPD 7K\UR6HT
>ey pblbjh\Zgby ihmah\Z Fhe_dmeyjgh]_g_lbq_kdb_ fZjd_ju \ukhdh^bnn_j_gpbjh\Z
sblh\b^ghc `_e:auLmah\Z F E Emsbd E <Bk >aZgZbehg\Zmd •;_kZjjmfk_^ gZ\md ±
± L ‹244–256KKWWSV GRL RUJ 244-256

+ $ 7X]DYD 0 / /XVKFKLN / , 'DQLORYD

%HODUXVLDQ 0HGLFDO $FDGHP\ RI 3RVWJUDGXDWH (GXFDWLRQ 0

02/(&8/$5 *(1(7,& 0$5.(56 2) +,*+ ',))(5(17,$7(')2506 2) 7+<52,' &$1&(5

$EVWUDFW GLIIHUHQWLDWHG FDUFLQRPD LV EHFRPLQJ PRUH JHQHUDOL
DPRQJ WKH KLJKO\ SUHYDOHQW EHQLJQ WK\URLG QRGXOHV WKLV SDWKRO
tection of certain mutations, like BRAF, RAS, PIK3CA, AKT1, PTEN, LJ , TERT, RET/PTC, PAX8-PPAR, CTNNB1 in the
¿QH QHHGOH DSSLUDWLRQ PDWHULDO RI SDSLOODU\ IROOLFXODU PHGXOOD
thyroid is used for the improved diagnostics and correct treatment of this conditions. Authors consider, that combination of
WZR ELRPDUNHUV DQG PRUH LQ D VLQJOH WHVW SDQHO ZLOO SURYLGH D
of the development of the carcinoma, what is important for the creation of the patient's follow up plan. As for the diagnostics
RI IROOLFXODU QHRSODVLDV D GLDJQRVWLF BRAF, KRAS, HRAS, NRAS, RET/PTC1, RET/PTC3 V SURSR
PAX8/PPAR ZLWK D VHQVLWLYLW\ RI ¿ F\WRORJLFDO UHVXOW RI ³DWLSLD
OLJQDQF\ SRWHQWLDO´ RU ³IROOLFXODU OHVLRQ RI QRQ LGHWHUPLQHG VLJQL
papillary thyroid carcinoma suspicion BRAF JHQH VHQVLWLYLW\ ¿FLWRU± D JHQHBRAF, RAS RI
RET/PTC, PAX8/PPAR (sensitivity – 50 VSHFL¿FLW\ ±KRXOG EH DQDO\]HG 7HVW SDQHOV 7K\
2), 7K*HQ; 5RVHWWD*; 5HYHDO 7KUHH*3HQHWUDWLQJ7HVWLQJ(YDOXDWLRQRIDERXWQFHDVH
diagnostics, however their cost and complexity in implication of this tests prevent their usage as routine methods.
. H\ZRUGV Highly differentiated thyroid carcinoma, oncogenic mutation BRAF, RAS, PIK3CA, AKT1, PTEN, LJ ,
TERT, RET/PTC, PAX8-PPAR, CTNNB1 PLFUR51$ WHORPHUDVH 5RVHWWD*;5HYHDO $¿UPD
)RU FLWDWLRQ 7XWDLYRQ + $ /XVKFKLN 0, /0RODHQFXODUYUDJHQHWLF PDUNHUV RI KLJK
thyroid cancer. 9HVWVL 1DWV\\DQDO¶QDL DNDGHPLL QDY%HODUXVL 6HULHU\QHGH1HG
$FDGHP\ RI 6FLHQFHV RI %HODUXV, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 244–256 (in Russian). KWWSV GRL RUJ
6023-2018-15-2244-256

© Lmah\Z., Emsbd E, >Zgbeh\Z, 2018

Введение. Высокодифференцированная карцинома щитовидной железы (ВКЩЖ) становится все более распространенным и социально значимым заболеванием [1, 2]. Для улучшения диагностики и лечения патологии в большинстве стран ведется работа по всем возможным направлениям, включая ультразвуковую и цитологическую диагностику, разработку методов молекулярной генетики. Достигнутые к настоящему времени успехи обусловлены совместным мультидисциплинарным подходом, вовлекающим многих специалистов, инструменты и методики [3].

Основная часть. Своевременная диагностика ВКЩЖ на раннем этапе патологического процесса важна для более полного излечения и минимизации рисков рецидива процесса.

В зависимости от гистопатологического строения карциному ЩЖ (КЩЖ) классифицируют как папиллярную (ПК), фолликулярную (ФК), медуллярную (МК) и анапластическую (АК) [4]. В отличие от первых двух форм МК метастазирует на ранних стадиях заболевания, а 5-летняя выживаемость колеблется на уровне 70–80 %. АК, частично или полностью состоящая из недифференцированных клеток, – наиболее агрессивная форма КЩЖ, которая характеризуется стремительным экстраорганным инвазивным ростом, высокой частотой метастазирования и крайне плохим прогнозом независимо от метода лечения [5].

Основу диагностики составляет ультразвуковое (УЗ) исследование, результаты которого позволяют подтвердить или отвергнуть наличие у пациента объемного процесса (узлового или диффузного зоба) и выявить косвенные признаки злокачественных заболеваний. Ряд публикаций посвящен теме корреляции УЗ характеристики образований и клинико-патологических особенностей протекания заболевания [6–8]. Однако «золотым стандартом» диагностики по-прежнему остается результат цитологической оценки характера роста узла. Характер роста узлов ЩЖ определяют с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) под контролем УЗ, что позволяет оценить структурные изменения в ткани ЩЖ на дооперационном этапе. ТАБ относится к малоинвазивным, но достаточно информативным методам морфологической диагностики узловых поражений ЩЖ, поскольку дает возможность практически безошибочно выявить доброкачественные коллоидные узлы и такие виды злокачественных опухолей, как ПК, МК и АК. В большинстве случаев с помощью ТАБ можно однозначно определить природу узлов ЩЖ, однако существует ряд ограничений, например, при дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей (ФО). Кроме того, даже в специализированных диагностических центрах около 25 % от общего числа биопсий неинформативны, в результате чего цитологическое заключение является неопределенным [9]. Так, по нашим данным, из 1383 пропунктированных узлов ЩЖ у 1001 пациента проведенное цитологическое исследование позволило установить диагноз в 45,7 % случаев, в 4,9 % надежность диагноза была ограничена, 31,3 % заключений носили описательный характер и 18,1% были неинформативными [10].

В настоящее время для расширения диагностической результативности ТАБ без дополнительного забора биоматериала используют различные технологии молекулярной генетики: молекулярную цитогенетику, диагностику методом ПЦР, флуоресцентную гибридизацию (FISH), микрочипирование и др.

Молекулярно-генетическая картина КЩЖ характеризуется довольно многообразным спектром генетических нарушений. За последние десятилетия с целью повышения качества диагностики различных типов КЩЖ проведено множество исследований по выявлению ключевых молекулярных маркеров.

В молекулярно-генетической структуре причин развития КЩЖ выделяют: мутации (точковые, хромосомные перестройки, генные транслокации и вариации числа копий генов), эпигенетические изменения (аберрантное метилирование ДНК) и нарушения в экспрессии микроРНК.

Основными сигнальными путями, вовлеченными в канцерогенез ЩЖ, на данный момент считаются пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K/Akt/mTOR (фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B/протеинкиназа – мишень рапамицина (mammalian Target of Rapamycin)). Эти пути вовлечены в передачу сигналов с различных рецепторов цитоплазматической мембраны внутрь ядра, регулируя множественные процессы пролиферации, дифференцировки и запуск апоптоза.

В случае высокодифференцированных опухолей (ПК и ФК) наиболее частыми причинами нерегулируемой активации MAPK-сигнального пути являются онкогенные мутации в генах рецепторов (например, инсулина, факторов роста, включая тромбоцитарный фактор роста и фактор роста эпидермиса и др.) и мутантных внутриклеточных сигнальных молекул (например, *BRAF* и *RAS*).

Кодируемый геном *RET* протеин является трансмембранной тирозинкиназой (ТК), функционирующей в качестве рецептора нейротрофических факторов роста. Связывание рецепторов ТКс лигандами приводит к димеризации рецепторов и запуску киназных каскадов [11].

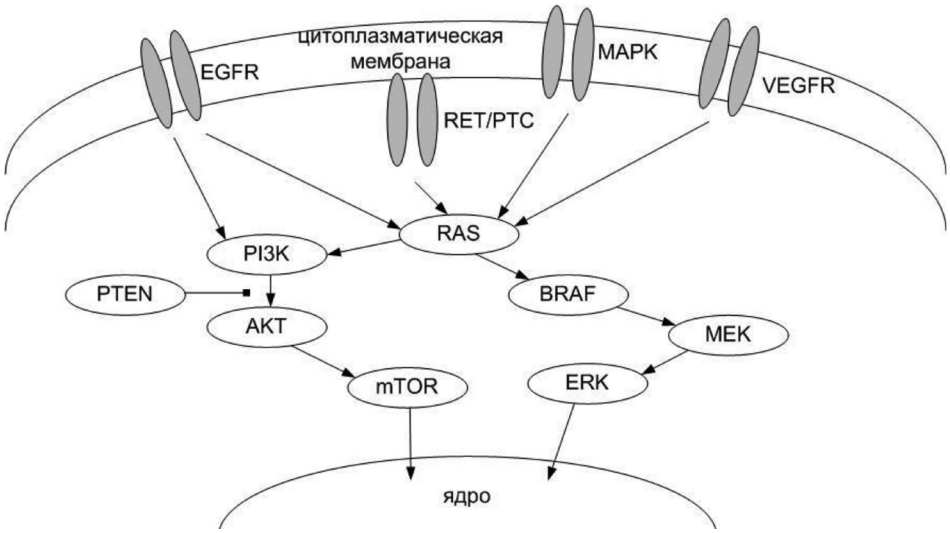
На рисунке представлены сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K-AKT, наиболее часто подвергающиеся постоянной активации при КЩЖ. Внеклеточные сигналы (EGF – эпидермальный фактор роста, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов) активируют рецепторы ТК, Ras и Raf (при ПК чаще всего B-Raf). Далее происходит активация MAPK и ERK, уже непосредственно влияющих на транскрипцию генов, вовлеченных в клеточную дифференциацию, пролиферацию и клеточный цикл. PI3K-Akt опосредованно активирует mTOR – ключевой регулятор пролиферации и ингибитор апоптоза.

Мутации в генах *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN* проявляются в дерегуляции PI3K–AKT-киназного пути и обнаруживаются в ФО и менее дифференцированных вариантах опухолей ЩЖ (ОЩЖ) [11].

Изменение активности генов *BRAF*, *RAS* и *RET* может приводить к нерегулируемой активации клеточной пролиферации по всем вышеназванным механизмам, причем в этих генах наиболее распространенными являются мутации при ПК и ФК [12].

В более редких случаях развитие КЩЖ связано с дерегуляцией PI3K/Akt-сигнального пути в результате мутаций, активирующих гены *PIK3CA* и *AKT1* или дезактивирующих регулятор PI3K/Akt-сигнального пути PTEN. Также в клетках КЩЖ описаны мутации в гене *CTNNB1*, кодирующем β-катенин, участвующий в клеточной адгезии и регуляции Wnt сигнального пути [13]. В ряде случаев патогенез развития опухоли также может быть связан с потерей активности гена *TP53* (опухолевый супрессор) или с повышением активности гена теломеразы *TERT* [4, 14].

При более детальном рассмотрении взаимодействия этих маркеров в аспекте диагностической значимости для выявления КЩЖ картина выглядит следующим образом. Ген *BRAF* (лока-



Сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K-AKT. EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, VEGFR – рецептор фактор роста эндотелия сосудов, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, RET/PTC – транслокация в гене *PET*, PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt – протеинкиназа B, mTOR – протеинкиназа мишень рапамицина, PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью, RAS – субъединица ГТФазы, BRAF – белок семейства серин-треониновых протеинкиназ, MEK – киназа MAP-киназ, ERK – MAP-киназа

Signaling pathways MAPK/ERK and PI3K-AKT. EGFR – epidermal growth factor receptor, VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor, MAPK – mitogen-activated protein kinase, RET/PTC – rearrangement in *RET* gene, PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase, Akt – Protein kinase B, mTOR – mammalian target of rapamycin, PTEN – Phosphatase and tensin homolog, RAS – single-subunit GTPase, BRAF – serine/threonine-specific protein kinase, MEK – MAPK kinase, ERK – extracellular signal-regulated kinase

лизован в хромосоме 7q34), ранее других предложенный для молекулярно-генетического поиска мутаций в случае недиагностического цитологического ответа, кодирует один из белков семейства серин-треониновых протеинкиназ RAF (центральные внутриклеточные медиаторы, фосфорилируют и активируют MAPK [12]. Мутации гена *BRAF* обнаружены в 70 % меланом, 15 % карцином толстой кишки и 22 % холангиокарцином [15]. Наиболее часто встречается миссенс-мутация BRAFV600E (T1799A, экзон 15), приводящая к замене валина на глутаминовую кислоту в позиции 600 протеина и постоянной активации белка BRAF без привязки к наличию факторов роста, что в свою очередь вызывает избыточную клеточную пролиферацию и ошибочную устойчивость к апоптозу. Предполагаемый механизм действия заключается в отрицательном заряде глутаминовой кислоты (в позиции 600), имитирующем отрицательный заряд фосфорилированных остатков треонина (в позиции 599) и серина (в позиции 602) в активированной форме киназы, в результате чего активность мутантной формы перестает регулироваться фосфорилированием T599 и S602 и становится неконтролируемой [16]. Мутации *BRAF* наиболее часто встречаются при ПК, примерно в 45 % случаев при спорадической форме заболевания у взрослых [17–19]. Кроме различных гистологических типов ПК данная мутация встречается в слабодифференцированных и АК папиллярного происхождения и при тироидных лимфомах. Наиболее часто мутация *BRAF* встречается в ПК классического и высококлеточного гистологических типов, редко в фолликулярном типе ПК [20, 21]. По данным многих исследователей, наличие мутации *BRAF* коррелирует с агрессивными клинико-патологическими свойствами новообразований, включая экстракапсулярную инвазию, распространение за границы ЩЖ и метастазирование в лимфатические узлы [22, 23]. Также имеет важное значение то, что наличие мутации *BRAF* является маркером повышенной вероятности рецидива опухоли даже при I и II стадиях заболевания [24, 25]. Выявлена связь со сниженной способностью клеток опухоли к захвату радиоактивного йода и, следовательно, со слабым ответом опухоли на радиойодтерапию и высокой вероятностью дальнейшего рецидива, что может быть обусловлено нарушением регуляции функционирования Na-I симпортера и генов, ответственных за усваивание йода клетками ЩЖ [24, 26].

Более редкие механизмы активации киназы BRAF при ПК включают точковую мутацию K601E, а также небольшие делеции либо инсерции со сдвигом рамки считывания в районе кодона 600 [27–29]. Также стоит упомянуть перестройку AKAP9-BRAF, наиболее часто встречающуюся в формах ПК, связанных с радиационным облучением [16, 30].

В случае ограничения диагностических ресурсов определение одной только мутации *BRAF* может значительно повысить качество диагностики ПК в подозрительных случаях или при наличии неинформативных образцов ТАБ [11, 31, 32].

По данным исследователей, частота выявления следующей наиболее распространенной мутации (генной транслокации *RET/PTC*) при ПК значительно различается (от 20 до 30 %). Ген *RET* (REarranged during Transfection) кодирует рецептор ТК, локализован на длинном плече 10-й хромосомы (10q11.2) и включает в себя 21 экзон. Молекула белка RET включает большой внеклеточный домен, участвующий в распознавании и связывании лигандов и рецепторов, трансмембранный домен и внутриклеточный тирозинкиназный домен, участвующий в фосфорилировании активированной ТК RET и запуске сигнальных путей. Образующийся химерный белок RET/PTC непрерывно активирует RAS-RAF-MAPK каскад, регулирующий клеточную пролиферацию, результатом чего может быть клеточная трансформация [33]. Частота перестройки *RET/PTC* разных подтипов (*RET/PTC1*, *RET/PTC2* и *RET/PTC3*) в спонтанных ПК (выделим отдельно радиоиндуцированные) варьируется, по разным данным, от 2,5 до 35 % [34, 35]. Предполагается, что эта вариабельность может быть следствием генетических отличий между исследуемыми популяциями лиц с патологией ЩЖ, а также различиями в возрасте, особенностями диеты в различных географических регионах (например, количеством потребляемого йода и селена). В спонтанных опухолях все перестройки *RET/PTC* обнаружены только в ПК (исключение составляют данные Ishizaka с соавт. [36] о выявлении активного *RET* онкогена в 4 из 16 ФА). Предполагается, что эти *RET/PTC*-позитивные образцы доброкачественных образований были результатом наличия необнаруженной микрокарциномы ЩЖ. В ряде сообщений указывается, что внешнее ионизирующее облучение в результате техногенных аварий на атомных объектах или лучевой тера-

пии может индуцировать появление RET/PTC-перестроек с достаточно высокой частотой [35, 37–39]. Исследования ОЩЖ у лиц, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), выявили *RET/PTC*-перестройки в 55–85 % ПКЩЖ. В опухолях других типов данная перестройка не обнаружена [37–39], что позволяет исследователям считать данную мутацию основным маркером радиационно-индуцированного генеза опухоли. Вариант перестройки *RET/PTC3* зарегистрирован наиболее часто встречающимся химерным геном во всех описываемых исследованиях, большая часть остальных перестроек в *RET* принадлежала к подтипам *RET/PTC1* и *RET/PTC2*. В спонтанных ПК частота *RET/PTC1* и *RET/PTC3* была приблизительно одинаковой (48 и 45 % соответственно). При исследовании 19 карцином и 20 аденом у пациентов с лучевой терапией в анамнезе общая частота RET/PTC-перестроек достоверно отличалась от зарегистрированной у пострадавших от аварии на ЧАЭС (около 64 %). Между тем наиболее часто выявляемым химерным геном был *RET/PTC1* (78 %), а не *RET/PTC3*. Более того, 45 % ФА у пациентов с лучевой терапией в анамнезе содержали *RET/PTC1*. Отмечено, что *RET/PTC1* наиболее часто обнаруживается у пациентов после рентгеновского облучения [40], а *RET/PTC3* – у пациентов с ПК, пострадавших от аварии на ЧАЭС (в течение первых 10 лет после воздействия) [39]. Результаты, полученные разными исследователями, позволяют предположить связь перестройки *RET/PTC3* с агрессивным ростом и с солидным гистологическим типом строения образований. Наоборот, большинство ПК после лучевой терапии обладают классическими биологическими и гистологическими свойствами, как и спонтанные опухоли данного типа [35, 41]. Caudill с соавт. исследовали появление перестроек *RET/PTC* в культуре человеческих тироцитов HTori-3, подвергавшихся гамма-излучению различной дозы. Тесты проводили на 2, 5, 6 и 9-й день после облучения. Были обнаружены перестройки подтипов *RET/PTC1* и *RET/PTC3*. Ранее 9-го дня инкубации перестройки обнаружены не были, на 9-й день выявлено 59 случаев. Средняя частота появления *RET/PTC* зависела от дозы и составляла: $0{,}1 \cdot 10^{-6}$ при 0,1 Гр, $1{,}6 \cdot 10^{-6}$ при 1 Гр, $3{,}0 \cdot 10^{-6}$ при 5 Гр и $0{,}9 \cdot 10^{-6}$ при 10 Гр. Перестройка *RET/PTC1* была более распространенной (80 %), чем перестройка *RET/PTC3* для каждой дозы облучения. Авторы делают вывод о дополнительных доказательствах радиационно-индуцированной природы перестройки *RET/PTC3*, полученных в результате эксперимента [42].

Третья по диагностической ценности мутация – хромосомная перестройка *PAX8-PPARγ*. Ген *PAX8* локализован на хромосоме 2q13 и кодирует транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию тканеспецифичных генов в ЩЖ и процессы дифференцировки фолликулярных клеток. Ген *PPARγ* кодирует ядерный рецептор активатора пролиферации пероксисом γ1. Перестройка *PAX8-PPARγ* t(2;3)(q13;p25) ведет к образованию химерного гена *PAX8/PPARγ*, состоящего из промоторной части *PAX8* и кодирующей части *PPARγ*. Так как ген *PAX8* высокоактивен в клетках ЩЖ, то химерный протеин *PAX8/PPARγ* активно экспрессируется в клетках с данной транслокацией [14, 43].

Перестройка *PAX8-PPARγ* впервые описана в 2000 г. и наиболее часто встречается в клетках ФК (30–35 %), реже в ФА (2–13 %) [44] и при фолликулярном варианте ПК (1–5 %) [45–47], что лишь повышает ее диагностическую ценность ввиду сложности дифференцировки ФА ЩЖ (доброкачественных процессов) от ФК на цитологическом уровне. Наибольшая частота определения перестройки *PAX8/PPARγ* (37,5 %) показана P. Castro с соавт. [46]. Результаты исследования распространенности *PAX8/PPARγ* в материале биопсий и послеоперационном материале показали эффективность молекулярного теста в материале ТАБ на этапе диагностики. Тест на наличие перестройки был проведен на материале ТАБ 2015 узлов ЩЖ и в 446 образцах послеоперационного материала. Проведен анализ цитологии, послеоперационного материала и клинических данных у *PAX8/PPARγ*-позитивных (*PAX8/PPARγ+*) пациентов. Всего было обнаружено 22 случая – 16 в материале ТАБ и в 6 удаленных узлах. Вероятность наблюдаемой авторами перестройки *PAX8/PPARγ* в ПК составила 1,1 %. Цитологически большая часть *PAX8/PPARγ+* узлов была определена как «ФН» (73 %), за ней по частоте встречаемости следовал диагноз «атипия неопределенной природы» (19 %), при этом ни один узел не был определен как злокачественный. По результатам исследования все *PAX8/PPARγ+* узлы были определены как злокачественные с основным гистологическим диагнозом «инкапсулированный вариант ПК» (85 % – ПК, 15 % – ФК). Авторы делают вывод о 100 %-ной прогностической ценности (predictive value) молекулярного

Частота встречаемости генетических мутаций в ОЩЖ
Frequency of genetic mutations in thyroid gland tumors

Тип опухоли	Мутация гена	Частота, %
Папиллярная карцинома	BRAF (*V600E*)	40–45
	RET/PTC	20–30
	RAS	10–20
	TERT	11
	NTRK1	10
Фолликулярная карцинома	*RAS*	40–50
	PAX8/PPARγ	35
	TERT	17
	PIK3CA	<10
	PTEN	<10
Семейная медуллярная карцинома	*RET*	>95
Спорадическая медуллярная карцинома	*RET*	50
Низкодифференцированная карцинома	*RAS*	35–55
	TERT	43
	TP53	20–38
	BRAF	12–20
	CTNNB1	20–25
	AKT1	15
	RET	13
Недифференцированная (анапластическая) карцинома	*T53*	70–88
	CTNNB1	60–66
	RAS	50–52
	TERT	40
	BRAF	20–29
	PIK3CA	16–20
	PTEN	>14
Фолликулярная аденома	*RAS*	20–40
	PAX8/PPARγ	2–10

теста на перестройку *PAX8/PPARγ* для ВКЩЖ, причем почти все фолликулярные формы ПК были инкапсулированными опухолями с фолликулярной структурой, отличающимися от ФК только особенностями клеточных ядер [48].

Гены семейства *RAS* (*HRAS*, *KRAS* и *NRAS*) кодируют ГТФазы, расположенные на внутренней поверхности клеточной мембраны и участвующие в передаче сигнала от рецепторов факторов роста в ядро клетки, активируя как MAPK-, так и PI3K/Akt/mTOR-сигнальные пути. Онкогены активируются в результате замены одной аминокислоты в кодонах 12, 6, реже – в кодонах 13 или 59 [49]. Вследствие мутации ГТФазы не инактивируются, в результате чего происходит постоянная стимуляция автономного роста. Мутация *RAS* встречается примерно в 25 % всех человеческих карцином [50], частота встречаемости в разных формах ОЩЖ представлена в таблице (наиболее часто встречается в низкодифференцированной и АК), мутация входит в основную панель из 7 генов, рекомендованную Американской тироидной ассоциацией (АТА) для диагностики узловых образований ЩЖ в 2015 г. По данным АТА, наличие мутации RAS с вероятностью 84 % свидетельствует о злокачественном новообразованиии с вероятностью 16 % о доброкачественной ФА [51]. Данная мутация также повышает хромосомную нестабильность, что приводит к дальнейшей малигнизации опухоли, вплоть до трансформации процесса в анапластическую форму [43].

Теломераза – РНК-зависимая ДНК-полимераза, синтезирующая теломеры (повторы TTAGGG) на концах хромосом. Поддерживая стабильность генома, теломеры защищают линейные концы хромосом от деградации и слияния. Поскольку дифференцированные клетки человека не имеют теломеразной активности, при каждом делении клетки теломеры укорачиваются, в результате

чего происходит прогрессирующее уменьшение длины теломер после каждого клеточного деления. Таким способом заложено ограничение потенциала деления клеток, а с достижением лимита Хейфлика пролиферация клеток останавливается.

Активация теломеразы ассоциирована с развитием злокачественных новообразований. Ее активность регистрируется в 85 % раковых опухолей, в остальных 15 % случаев действуют другие механизмы поддержания длины теломер, основанные на рекомбинации [52]. Первичной детерминантой наличия функциональной активности теломеразы является TERT (telomerase reverse transcriptase) – каталитическая субъединица комплекса фермента. Структурные данные о TERT, TER и других теломеразных белках стали появляться относительно недавно из-за сложности изучения теломеразы (чрезвычайно низкое содержание фермента в клетке, трудность получения ее компонентов в растворимой форме в достаточном количестве и др.). Транскрипция гена *TERT* напрямую связана с уровнем теломеразной активности в трансформированных клетках. Механизмы, контролирующие транскрипцию *TERT*, интенсивно изучались в последние годы [53].

Несмотря на приложенные усилия, до сих пор нет полной картины механизма активации теломеразы при карциногенезе. Недавние исследования продемонстрировали активирующую транскрипцию роль мутаций C228T и C250T (первично выявлены в клетках меланомы и связаны с клиническими параметрами и активацией теломеразы) в различных типах агрессивных карцином, что является потенциально важным для клинической диагностики на ранних этапах формирования образования [54]. В ОЩЖ мутации в гене *TERT* (C228T и C250T) в доброкачественных образованиях, ПК, ФК, низкодифференцированной КЩЖ и в клетках АК встречаются с вероятностью 0; 11,3; 17,1; 43,2 и 40,1 % соответственно, показывая тесную связь с исходом заболевания и агрессивностью опухоли. Кроме того, наличие теломеразной активности связано с увеличением частоты рецидивов опухоли и смертностью пациентов. Одновременное наличие в опухоли мутации генов *TERT* и *BRAF V600E* резко увеличивают количество рецидивов опухоли и смертность пациентов [55, 56].

В представленной выше таблице ([57], с дополнениями) приведена сводная информация по частоте встречаемости мутаций в ОЩЖ.

Изменение экспрессии микроРНК также является маркером ПК. Повышена экспрессия miR-221, miR-222, miR-224, miR-155, miR-187, miR-181b и miR-146b. Для ФК характерна повышенная экспрессия miR-221, miR-222, miR-155, miR-187, miR-181b и miR-224 [58]. Под регуляцией микроРНК, которые выступают как гены-супрессоры и онкогены, находятся такие ключевые для жизни процессы, как развитие тканей и клеток, апоптоз, пролиферация клеток, иммунный ответ и кроветворение. Профили экспрессии микроРНК при разных типах ОЩЖ, динамично изменяющиеся в процессе развития злокачественного процесса, рассматриваются как перспективные для формирования эффективных диагностических панелей [59].

Заключение. Ввиду выраженного многообразия молекулярно-генетических маркеров в ОЩЖ идентификация типа развившейся патологии представляется достаточно сложной задачей. Во многих случаях идентификацию каждого отдельного варианта молекулярного маркера не принято считать экономически целесообразной, однако комбинация двух и более биомаркеров в единую панель дает хороший результат, значимый для диагностики, прогноза появления и развития КЩЖ, а также для формирования плана дальнейшего наблюдения пациента [60]. Таким образом, для диагностики ФН (цитологическое заключение соответствует категории Bethesda IV) на сегодняшний день предложена диагностическая панель из 7 генов: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARγ* с чувствительностью 57–75 % и специфичностью 97–98 % [49, 61, 62].

В случае цитологического ответа «атипия неопределенной степени злокачественности» или «фолликулярное поражение неопределенного значения», что соответствует 3-й категории международной классификации Bethesda Thyroid Cytopathology System [63], может быть использована молекулярно-генетическая панель с определением *BRAF*, *NRAS*, *HRAS*, *KRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPARγ* мутаций, которая имеет значительно более высокую чувствительность в определении злокачественного потенциала (63–80 %) по сравнению с простым цитологическим исследованием (5–15 %). Узлы из диагностической категории Bethesda III с точечной мутацией BRAF V600E и перестановкой генов *RET/PTC* или *PAX8/PPARγ* имеют риск злокачественности более 95 %. При подозрении на ПК (Bethesda V) может быть исследован ген *BRAF*

(чувствительность – 36 %, специфичность – 98 %) или панель генов *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPARγ* (чувствительность – 50–68 %, специфичность – 86–96 %) [51, 61, 62].

В настоящее время в диагностиках, применяемых в зарубежных странах, уже активно используются такие тест-панели, как ThyroSeq версий 1 и 2, Affirma, ThyGenX, RosettaGXReveal и ThyroidPrint. Чувствительность данных тест-систем, по данным разных авторов, составляет около 90 % [64–67].

Использование технологии таргетного секвенирования следующего поколения является альтернативным решением вопроса по улучшению диагностики КЩЖ (Next generation sequencing), охватывающей анализ сотен генов, вовлеченных в малигнизацию [62]. Эффективность использования комплексов, подобных «ТАБ + молекулярно-диагностическая панель», многократно повышает качество диагностики, способствуя росту диагностической ценности. Так, например, для дифференциальной диагностики КЩЖ применяется методика таргетного секвенирования ThyroSeq, разработанная и апробированная Nikiforova с соавт. [65]. Использование данной панели позволяет одновременно определять мутации в 284 зонах 12 генов, параллельно выявляя и анализируя мутации, наиболее характерные для КЩЖ. Системой Afirma тестируется экспрессия мРНК 167 генов, RosettaGXReveal определяет панель микроРНК, специфичных для КЩЖ [65–67], Afirma и ThyroSeq являются эффективными тестами для диагностики ОЩЖ. В настоящий момент высокая стоимость и сложность в развертывании этих методик затрудняет использование их в качестве рутинных методов, однако затраты на внедрение на республиканском уровне диагностики с формированием соответствующей инфраструктуры централизованной доставки образцов представляются целесообразными ввиду существенного повышения качества диагностики.

Комплексный подход, основанный на использовании единой реферированной молекулярно-генетической тест-лаборатории с отлаженной логистикой доставки образцов, позволяет существенно снизить стоимость высокотехнологичных процедур генетического тестирования, повысить доступность и качество оказания медико-диагностической помощи пациентам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990–2014 годы / А. Е. Океанов [и др.]. – Минск : Респ. науч. мед. б-ка, 2016. – 415 с.

2. Распространенность тиреоидной патологии в Гомельской области на основании результатов скрининга лиц молодого возраста / Т. А. Леонова [и др.] // Лечеб. дело. – 2013. – № 5. – С. 58–62.

3. Рак щитовидной железы: современное состояние проблемы / М. Л. Лущик [и др.] // Лечеб. дело. – 2013. – № 5. – С. 48–53.

4. Watanabe, S. Horizons in cancer research / S. Watanabe. – New York : Nova biomedical, 2015. – Vol. 55. – 175 p.

5. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies / E. Molinaro [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2017. – Vol. 13, N 11. – P. 644–660. DOI: 10.1038/nrendo.2017.76

6. The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident / V. M. Drozd [et al.] // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, N 7. – P. 725–734. DOI: 10.1089/thy.2008.0238

7. Valderrabano, P. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis / P. Valderrabano, B. McIver // Cancer Control. – 2017. – Vol. 24, N 5. – 14 p. DOI: 10.1177/1073274817729231

8. Li, P. Ultrasonic diagnosis for thyroid Hürthle cell tumor / P. Li, P. Liu, H. Zhang // Cancer Biomark. – 2017. – Vol. 20, N 3. – P. 235–240. DOI: 10.3233/CBM-160544

9. Cancer risk stratification of indeterminate thyroid nodules: a cytological approach / P. Valderrabano [et al.] // Thyroid. – 2017. – Vol. 27, N10. – P. 1277–1284. DOI: 10.1089/thy.2017.0221

10. Лущик, М. Л. Метод тонкоигольной аспирационной биопсии и оценка качества цитологического исследования образцов щитовидной железы, полученных на его основе / М. Л. Лущик, К. А. Веренич, А. А. Тузова // Сахаровские чтения 2012 года: экологические проблемы XXI века : материалы 12-й науч.-практ. конф., 17–18 мая 2012 г., г. Минск / Междунар. гос. экол. ун-т им. А. Д. Сахарова ; под общ. ред. С. П. Кундас, С. С. Позняк, Н. А. Лысухо. – Минск, 2012. – С. 48–49.

11. Nikiforov, Y. E. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer / Y. E. Nikiforov, M. N. Nikiforova // Nature Reviews Endocrinology. – 2011. – Vol. 7, N 10. – P. 569–580. DOI:10.1038/nrendo.2011.142

12. Yang, S.-H. MAP kinase signaling cascades and transcriptional regulation / S.-H. Yang, A. D. Sharrocks, A. J. Whitmarsh // Gene. – 2013. – Vol. 513, N 1. – P. 1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033

13. Dongyue S. Knockdown of IQGAP1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition by Wnt/β-catenin pathway in thyroid cancer / S. Dongyue, L. Yang, S. Tao // OncoTargets and Therapy. – 2017. – Vol. 10. – P. 1549–1559. DOI: 10.2147/ott.s128564

14. Genetic and epigenetic alterations in differentiated thyroid carcinoma / A. C. Brehar [et al.] // J. of Medicine and Life. – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 403–408.

15. Mutations of the BRAF gene in human cancer / H. Davies [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 417, N 6892. – P. 949–954. DOI: 10.1038/nature00766

16. Nikiforov, Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets / Y. E. Nikiforov // Modern Pathology. – 2008. – Vol. 21, Suppl. 2. – P. S37–S43. DOI: 10.1038/modpathol.2008.10

17. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma / E. T. Kimura [et al.] // Cancer Research. – 2003. – Vol. 63, N 7. – P. 1454–1457.

18. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma / Y. Cohen [et al.] // J. of the National Cancer Institute. – 2003. – Vol. 95, N 8 – P. 625–627. DOI: 10.1093/jnci/95.8.625

19. [illegible] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, N 6. – P. 1215–1223. DOI: 10.1016/j.surg.2009.09.011

20. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associated with BRAF mutation / L. Yip [et al.] // Surgery. – 2009. – Vol. 146, N 6. – P. 1215–1223. DOI: 10.1016/j.surg.2009.09.011

21. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account / S. Y. Dong [et al.] // Oncology Letters. – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 4122–4134. DOI: 10.3892/ol.2017.6694

[illegible] BRAFV600E mutation / P. Wang [et al.] // Oncology Research and Treatment. – 2017. – Vol. 40, N 10. – P. 586–592. DOI: 10.1159/000477909

[illegible] // Endocrine Pathology. – 2017. – Vol. 28, N 1. – P. 16–24. DOI: 10.1007/s12022-016-9457-5

24. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer / M. Xing [et al.] // J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90, N 12. – P. 6373–6379. DOI: 10.1210/jc.2005-0987

25. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma / T. Y. Kim [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2006. – Vol. 65, N 3. – P. 364–368. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02605.x

26. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na/I- targeting to the membrane / G. Riesco-Eizaguirre [et al.] // Endocrine Related Cancer. – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 257–269. DOI: 10.1677/erc.1.01119

27. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma / V. Trovisco [et al.] // J. of Pathology. – 2004. – Vol. 202, N 2. – P. 247–251. DOI: 10.1002/path.1511

28. Genotyping of an Italian papillary thyroid carcinoma cohort revealed high prevalence of BRAF mutations, absence of RAS mutations and allowed the detection of a new mutation of BRAF oncoprotein (BRAF(V599lns) / C. Carta [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2006. – Vol. 64, N 1. – P. 105–109. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02401.x

29. Hou, P. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer / P. Hou, D. Liu, M. Xing // Cell Cycle. – 2007. – Vol. 6, N 3. – P. 377–379. DOI: 10.4161/cc.6.3.3818

30. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer / R. Ciampi // J. of Clinical Investigation. – 2005. – Vol. 115, N 1. – P. 94–101. DOI: 10.1172/jci23237

[illegible] 9VO 1 – 3 – '2,

'863 DQG '863 WZR (5. VSHFL¿F SKRVSKDWDVHV DUH PDUNHUV RI D KLJKHU 0S FDQFHUV >(OHFWURQLF UHVRXUFH@ & %XIIHW >HW DO @ 3/R6 2QH – – 9VO

33.The genetics of papillary microcarcinomas of the thyroid: diagnostic and prognostic implications / A. C.Rodrigues [et al.] // Current Genomics. – 2017. – Vol. 18, N 3. – P. 244–254. DOI: 10.2174/1389202918666170105094459

34. Suarez, H. G. Genetic alterations in epithelial human thyroid tumours / H. G. Suarez // Clinical Endocrinology. – 1998. – Vol. 48, N 5. – P. 531–546. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00443.x

35. High prevalence of activating ret protooncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation / A. Bounacer [et al.] // Oncogene. – 1997. – Vol. 15, N 11. – P. 1263–1273. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206

36. Detection of RET/PTC transcripts in thyroid adenomas an adenomatous goiter by an RT-PTC method / Y. Ishizaka [et al.] // Oncogene. – 1991. – Vol. 6, N 9. – P. 1667–1672.

37. Oncogenic rearrangements of the RET protooncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident / L. Fugazzola [et al.] // Cancer Research. – 1995. – Vol. 55, N 23. – P. 5617–5620.

38. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident / S. Klugbauer [et al.] // Oncogene. – 1995. – Vol. 11, N 12. – P. 2459–2467.

39. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children / Y. E. Nikiforov [et al.] // Cancer Research. – 1997. – Vol. 57, N 9. – P. 1690–1694.

40. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation / T. Mizuno [et al.] // Oncogene. – Vol. 19, N – P. 438–443. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343

[illegible] // Endocrine. – 2004. – Vol. 24. – P. 24–29.

42. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation / C. M. Caudill [et al.] // J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90, N 4. – P. 2364–2369. DOI: 10.1210/jc.2004-1811

43. Changes in the clinicopathological characteristics and genetic alterations of follicular thyroid cancer / Y. Song [et al.] // Europ. J. of Endocrinology. – 2017. – Vol. 17, N 6. – P. 465–473. DOI: 10.1530/eje-17-0456

3$; 33$5 IXVLRQ RQFRJHQH LQ KXPDQ WK\URLG – 2000. – Vol. 289, N 5483. – P. 1357–1360. DOI: 10.1126/science.289.5483.1357

45. RASpoint mutations and PAX8-PPAR rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma / M. N. Nikiforova [et al.] // J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2003. – Vol. 88, N 5. – P. 2318–2326. DOI: 10.1210/jc.2002-021907

46. PAX8-PPA rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma / P. Castro [et al.] // J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – Vol. 91, N 1. – P. 213–220. DOI: 10.1210/jc.2005-1336

47. The PAX8/PPAR fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR inhibition / J. G. Powell [et al.] // Oncogene. – 2004. – Vol. 23, N 20. – P. 3634–3641. DOI: 10.1038/sj.onc.1207399

3$; 33$5 UHDUUDQJHPHQW LQ WK\URLG QRGXOHV SUHGLFWV IROOLFXODU SDWWHUQ of papillary carcinoma / J. Armstrong [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24, N 9. – P. 1369–1374. DOI: 10.1089/thy.2014.0067

49. Cree, I. A. Progress and potential of RAS mutation detection for diagnostics and companion diagnostics / I. A. Cree // Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2016. – Vol. 16, N 10. – P. 1067–1072. DOI: 10.1080/14737159.2016.1221345

50. Hobbs, G. A. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance / G. A. Hobbs, C. J. Der, K. L. Rossman // J. of Cell Science. – 2016. – Vol. 129, N 7. – P. 1287–1292. DOI: 10.1242/jcs.182873

51. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B. R. Haugen [et al.] // Thyroid. − 2016. − Vol. 26, N 1. − P. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

52. Akincilar, S. C. Reactivation of telomerase in cancer / S. C. Akincilar, B. Unal, V. Tergaonkar // Cellular and Molecular Life Sciences. − 2016. − Vol. 73, N 8. − P. 1659–1670. DOI: 10.1007/s00018-016-2146-9

53. Eldholm, V. CTCF mediates the TERT enhancer-promoter interactions in lung cancer cells: identification of a novel enhancer region involved in the regulation of TERT gene / V. Eldholm, A. Haugen, S. Zienolddiny // Intern. J. of Cancer. − 2013. − Vol. 134, N 10. − P. 2305–2313. DOI: 10.1002/ijc.28570

54. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors / T. Liu [et al.] // Endocrine-Related Cancer. − 2014. − Vol. 21, N 3. − P. 427–434. DOI: 10.1530/erc-14-0016

55. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence / M. Xing [et al.] // J. of Clinical Oncology. − 2014. − Vol. 32, N 25. − P. 2718−2727.DOI: 10.1200/jco.2014.55.5094

56. Liu, R. TERT promoter mutations in thyroid cancer / R. Liu, M. Xing // Endocrine-Related Cancer. − 2016. − Vol. 23, N 3. − P. 143–155. DOI: 10.1530/ERC-15-0533

57. Молекулярная биология тиреоидной карциномы / С. П. Шевченко [и др.] // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер. Биология, клин. медицина. − 2011. − Т. 9, № 4. − С. 200–206.

58. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma / Y.-T. Chen [et al.] // Modern Pathology. – 2008. – Vol. 21, N 9. – P. 1139–1146. DOI: 10.1038/modpathol.2008.105

59. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies / S. Pishkari [et al.] // J. of Endocrinological Investigation. – 2017. – Vol. 41, N 3. – P. 269–283. DOI: 10.1007/s40618-017-0735-6

60. Тузова, А. А. Ранняя диагностика высокодифференцированного рака щитовидной железы – поиск молекулярных мишеней / А. А. Тузова, М. Л. Лущик, Ю. Е. Демидчик // ARSMedica. Искусство медицины: онкология. − 2012. − № 9. − С. 145−153.

61. Nikiforova, M. N. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer / M. N. Nikiforova, Y. E. Nikiforov // Thyroid. − 2009. − Vol. 19, N 12. − P. 1351–1361. DOI: 10.1089/thy.2009.0240

62. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay / Y. E. Nikiforov [et al.] // Cancer. − 2014. − Vol. 120, N 23. − P. 3627–3634. DOI: 10.1002/cncr.29038

63. Ali, S. Z. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology II / S. Z.Ali, E. S. Cibas // Acta Cytologica. − 2016. − Vol. 60, N 5. − P. 397−398. DOI: 10.1159/000451071

64. Alsina, J. A concise atlas of thyroid cancer next-generation sequencing panel ThyroSeq v. 2 / J. Alsina, R. Alsina, S. A. Gulec // Molecular Imaging and Radionuclide Therapy. − 2016. − Vol. 26, Suppl. 1. − P. 102–117. DOI: 10.4274/2017.26.suppl.12

65. Targeted next generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer / M. N. Nikiforova [et al.] // J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. − 2013. − Vol. 98, N 11. − P. E1852–E1860. DOI: 10.1210/jc.2013-2292

66. A systematic review of the methods of diagnostic accuracy studies of the Afirma gene expression classifier / Q.-Y. Duh [et al.] // Thyroid. − 2017. − Vol. 27, N 10. − P. 1215–1222. DOI: 10.1089/thy.2016.0656

67. Triage of the indeterminate thyroid aspirate: What are the options for the practicing cytopathologist? / A. M. Onenerk [et al.] // Cancer Cytopathology. − 2017. − Vol. 125, N 6, Suppl. − P. 477–485. DOI: 10.1002/cncy.21828

References

1. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Evmenenko A. A., Levin L. F. *25 years contrary cancer. The successes and challenges of cancer control in Belarus for the years 1990–2014*. Minsk, Republican Scientific Medical Library, 2016. 415 p. (in Russian).

2. Leonova T. A., Drozd V. M., Mityukova E. A., Platonova T. Yu., Lushchik M. L., Okulevich N. M. The prevalence of thyroid diseases in the Gomel region on the basis of the results of screening young people.*Lechebnoe delo* [Therapeutics], 2013, no. 5, pp. 58−62 (in Russian).

3. Lushchik M. L., Drozd V. M., Branovan I., Demidchik Yu. E. Cancer of thyroid gland: contemporary overview of the problem. *Lechebnoe delo* [Therapeutics], 2013, no. 5, pp. 48−53 (in Russian).

4. Watanabe S. *Horizons in cancer research*. New York, Nova biomedical, 2015, vol. 55. 175 p.

5. Molinaro E., Romei C., Biagini A., Sabini E., Agate L., Mazzeo S., Materazzi G., Sellari-Franceschini S., Ribechini A., Torregrossa L., Basolo F., Vitti P., Elisei R. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, vol. 13, no. 11, pp. 644−660. DOI: 10.1038/nrendo.2017.76

6. Drozd V. M., Lushchik M. L., Polyanskaya O. N., Fridman M. V., Demidchik Y. E., Lyshchik A. P., Biko J., Reiners C., Shibata Y., Saenko V. A., Yamashita S. The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 7, pp. 725−734. DOI: 10.1089/thy.2008.0238

7. Valderrabano P., McIver B. Evaluation and management of indeterminate thyroid nodules: the revolution of risk stratification beyond cytological diagnosis. *Cancer Control*, 2017, vol. 24, no. 5, 14 p. DOI: 10.1177/1073274817729231

8. Li P., Liu P., Zhang H. Ultrasonic diagnosis for thyroid Hürthle cell tumor. *Cancer Biomarkers*, 2017, vol. 20, no. 3, pp. 235−240. DOI: 10.3233/CBM-160544

9. Valderrabano P., Khazai L., Thompson Z. J., Leon M. E., Otto K. J., Hallanger-Johnson J. E., Wadsworth J. T., Wenig B. M., Chung C. H., Centeno B. A., McIver B. Cancer risk stratification of indeterminate thyroid nodules: A cytological approach. *Thyroid*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1277−1284. DOI: 10.1089/thy.2017.0221

10. Lushchik M. L., Verenich K. A., Tuzova A. A. Method of fine needle aspiration biopsy and evaluation of the quality of cytological examination of thyroid gland obtained samples. *Sakharovskie chteniya 2012 goda: ekologicheskie problemy XXI veka: materialy 12-i mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (17−18 maya 2012 goda, Minsk)* [Sakharov Readings 2012: environmental problems of the XXI century, 17−18 May, 2012, Minsk]. Minsk, International State Environmental University named after A. D. Sakharov, 2012, pp. 48−49 (in Russian).

11. Nikiforov Y. E., Nikiforova M. N. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 2011, vol. 7, no. 10, pp. 569−580. DOI: 10.1038/nrendo.2011.142

12. Yang S.-H., Sharrocks A. D., Whitmarsh A. J. MAP kinase signaling cascades and transcriptional regulation. *Gene*, 2013, vol. 513, no. 1, pp. 1−13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033

13. Dongyue S., Yang L., Tao S. Knockdown of IQGAP1 inhibits proliferation and epithelial-mesenchymal transition by Wnt/β-catenin pathway in thyroid cancer. *OncoTargets and Therapy*, 2017, vol. 10, pp. 1549−1559. DOI: 10.2147/ott.s128564

14. Brehar A. C., Brehar F. M., Bulgar A. C., Dumitrache C. Genetic and epigenetic alterations in differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Medicine and Life*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 403–408.

15. Davies H., Bignell G. R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M. J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B. A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G. J., Bigner D. D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J. W., Leung S. Y., Yuen S. T., Weber B. L., Seigler H. F., Darrow T. L., Paterson H., Marais R., Marshall C. J., Wooster R., Stratton M. R., Futreal P. A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2002, vol. 417, no. 6892, pp. 949−954. DOI: 10.1038/nature00766

16. Nikiforov Y. E. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Modern Pathology*, 2008, vol. 21, suppl. 2, pp. S37−S43. DOI: 10.1038/modpathol.2008.10

17. Kimura E. T., Nikiforova M. N., Zhu Z., Knauf J. A., Nikiforov Y. E., Fagin J. A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Research*, 2003, vol. 63, no. 7, pp. 1454–1457.

18. Cohen Y., Xing M., Mambo E., Guo Z., Wu G., Trink B., Beller U., Westra W. H., Ladenson P. W., Sidransky D. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, vol. 95, no. 8, pp. 625–627. DOI: 10.1093/jnci/95.8.625

19. Man'kovskaya S. V., Demidchik Yu. E., Saenko V. A., Yamasita S. Frequency of BRAF mutation in papillary thyroid cancer in adults. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*, 2008, vol. 7, no.3, pp. 62–67 (in Russian).

20. Yip L., Nikiforova M. N., Carty S. E., Yim J. H., Stang M. T., Tublin M. J., Lebeau S. O., Hodak S. P., Ogilvie J. B., Nikiforov Y. E. Optimizing surgical treatment of papillary thyroid carcinoma associatedwith BRAF mutation. *Surgery*, 2009, vol. 146, no. 6, pp. 1215–1223. DOI: 10.1016/j.surg.2009.09.011

21. Dong S. Y., Zeng R. C., Jin L. P., Yang F., Zhang X. J., Yao Z. H., Zhang X. H., Wang O. C. BRAFV600E mutation is not associated with central lymph node metastasis in all patients with papillary thyroid cancer: Different histological subtypes and preoperative lymph node status should be taken into account. *Oncology Letters*, 2017, vol. 14, no. 4, pp. 4122–4134. DOI: 10.3892/ol.2017.6694

22. Wang P., Lun Y., Fu Y., Wang F., Zhao S., Wang Y., Hou X. Generation of a potential prognostic matrix for papillary thyroid cancer that assesses age, tumor size, transforming growth factor-β, and BRAFV600E mutation. *Oncology Research and Treatment*, 2017, vol. 40, no. 10, pp. 586–592. DOI: 10.1159/000477909

23. Goedert L., Plaça J. R., Fuziwara C. S. Machado M. C., Plaça D. R., Almeida P. P., Sanches T. P., Santos J. F., Corveloni A. C., Pereira I. E., de Castro M. M., Kimura E. T., Silva W. A., Espreafico E. M. Identification of long noncoding RNAs deregulated in papillary thyroid cancer and correlated with BRAFV600E mutation by bioinformatics integrative analysis. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 1662–1683. DOI: 10.1038/s41598-017-01957-0

24. Xing M., Westra W. H., Tufano R. P., Cohen Y., Rosenbaum E., Rhoden K. J., Carson K. A., Vasko V., Larin A., Tallini G., Tolaney S., Holt E. H., Hui P., Umbricht C. B., Basaria S., Ewertz M., Tufaro A. P., Califano J. A., Ringel M. D., Zeiger M. A., Sidransky D., Ladenson P. W. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 12, pp. 6373–6379. DOI: 10.1210/jc.2005-0987

25. Kim T. Y., Kim W. B., Rhee Y. S., Song J. Y., Kim J. M., Gong G., Lee S., Kim S. Y., Kim S. C., Hong S. J., Shong Y. K. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-riskpatients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology*, 2006, vol. 65, no. 3, pp. 364–368. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02605.x

26. Riesco-Eizaguirre G., Gutiérrez-Martinez P., Garcia-Cabezas M. A., Nistal M., Santisteban P. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na^+/I- targeting to the membrane. *Endocrine Related Cancer*, 2006, vol. 13, no. 1, pp. 257–269. DOI: 10.1677/erc.1.01119

27. Trovisco V., Vieira de Castro I., Soares P., Máximo V., Silva P., Magalhães J., Abrosimov A., Guiu X. M., Sobrinho-Simões M. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *The Journal of Pathology*, 2004, vol. 202, no. 2, pp. 247–251. DOI: 10.1002/path.1511

28. Carta C., Moretti S., Passeri L., Barbi F., Avenia N., Cavaliere A., Monacelli M., Macchiarulo A., Santeusanio F., Tartaglia M., Puxeddu E. Genotyping of an Italian papillary thyroid carcinoma cohort revealed high prevalence of BRAF mutations, absence of RAS mutations and allowed the detection of a new mutation of BRAF oncoprotein (BRAF(V599lns). *Clinical Endocrinology,* 2006, vol. 64, no. 1, pp. 105–109. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02401.x

29. Hou P., Liu D., Xing M. Functional characterization of the T1799-1801del and A1799-1816ins BRAF mutations in papillary thyroid cancer. *Cell Cycle*, 2007, vol. 6, no. 3, pp. 377–379. DOI: 10.4161/cc.6.3.3818

30. Ciampi R., Knauf J. A., Kerler R., Gandhi M., Zhu Z., Nikiforova M. N., Rabes H. M., Fagin J. A., Nikiforov Y. E. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, vol. 115, no. 1, pp. 94–101. DOI: 10.1172/jci23237

31. Antonelli A., Fallahi P., Ulisse S., Ferrari S. M., Minuto M., Saraceno G., Santini F., Mazzi V., D'Armiento M., Miccoli P. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anti-Cancer AgentsinMedical Chemistry*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 87–93. DOI: 10.2174/187152012798764732

32. Buffet C., Hecale-Perlemoine K., Bricaire L., Dumont F., Baudry C., Tissier F., Bertherat J., Cochand-Priollet B., Raffin-Sanson M. L., Cormier F., Groussin L. DUSP5 and DUSP6, two ERK specific phosphatases, are markers of a higher MAPK signaling activation in BRAF mutated thyroid cancers. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 9, p. e0184861. DOI: 10.1371/journal.pone.0184861

33. Rodrigues A. C., Penna G., Rodrigues E. Castro P., Sobrinho-Simões M., Soares P. The genetics of papillary microcarcinomas of the thyroid: diagnostic and prognostic implications. *Current Genomics*, 2017, vol. 18, no. 3, pp. 244–254. DOI: 10.2174/1389202918666170105094459

34. Suarez H. G. Genetic alterations in epithelial human thyroid tumours.*Clinical Endocrinology*, 1998, vol. 48, no. 5, pp. 531–546. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00443.x

35. Bounacer A., Wicker R., Caillou B., Cailleux A. F., Sarasin A., Schlumberger M., Suárez H. G. High prevalence of activating ret protooncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*, 1997, vol. 15, no. 11, pp. 1263–1273. DOI: 10.1038/sj.onc.1200206

36. Ishizaka Y., Kobayashi S., Ushijima T., Hirohashi S., Sugimura T., Nagao M. Detection of RET/PTC transcripts in thyroid adenomas an adenomatous goiter by an RT-PTC method. *Oncogene*, 1991, vol. 6, no. 9, pp. 1667–1672.

37. Fugazzola L., Pilotti S., Pinchera A., Vorontsova T. V., Mondellini P., Bongarzone I., Greco A., Astakhova L., Butti M. G., Demidchik E. P., Pacini F., Pierotti M. A. Oncogenic rearrangements of the RET protooncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Research*, 1995, vol. 55, no. 23, pp. 5617–5620.

38. Klugbauer S., Lengfelder E., Demidchik E. P., Rabes H. M. High prevalence of RET rearrangement in thyroid tumors of children from Belarus after the Chernobyl reactor accident. *Oncogene*, 1995, vol. 11, no. 12, pp. 2459–2467.

39. Nikiforov Y. E., Rowland J. M., Bove K. E., Monforte-Munoz H., Fagin J. A. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, no. 9, pp. 1690–1694.

40. Mizuno T., Iwamoto K. S., Kyoizumi S., Nagamura H., Shinohara T., Koyama K., Seyama T., Hamatani K. Preferential induction of RET/PTC1 rearrangement by X-ray irradiation. *Oncogene*, 2000, vol. 19, no. 3, pp. 438–443. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343

41. Khod'kov K. A., Kosinets A. N., Khessman U. Molecular-genetic aspects of papillary thyroid cancer. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*, 2004, vol. 3, no. 4, pp. 24–29 (in Russian).

42. Caudill C. M., Zhu Z., Ciampi R., Stringer J. R., Nikiforov Y. E. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after *in vitro* exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, vol. 90, no. 4, pp. 2364–2369. DOI: 10.1210/jc.2004-1811

43. Song Y. S., Lim J. A., Min H. S. Kim M. J., Choi H., Cho S. W., Moon J. H., Yi K. H., Park D. J., Cho B. Y., Park Y. J. Changes in the clinicopathological characteristics and genetic alterations of follicular thyroid cancer. *European Journal* of *Endocrinology*, 2017, vol. 17, no. 6, pp. 465–473. DOI: 10.1530/eje-17-0456

44. Kroll T. G., Sarraf P., Pecciarini L., Chen C. J., Mueller E., Spiegelman B. M., Fletcher J. A. PAX8-PPARγ1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science*,2000, vol. 289, no. 5483, pp. 1357–1360. DOI: 10.1126/science.289.5483.1357

45. Nikiforova M. N., Lynch R. A., Biddinger P. W., Alexander E. K., Dorn G. W., Tallini G., Kroll T. G., Nikiforov Y. E. RASpoint mutations and PAX8-PPARγ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, vol. 88, no. 5, pp. 2318–2326. DOI: 10.1210/jc.2002-021907

46. Castro P., Rebocho A. P., Soares R. J., Magalhaes J., Roque L., Trovisco V., Vieira de Castro I., Cardoso-de-Oliveira M., Fonseca E., Soares P., Sobrinho-Simoes M. PAX8-PPARγ rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, vol. 91, no. 1, pp. 213–220. DOI: 10.1210/jc.2005-1336

47. Powell J. G., Wang X., Allard B. L. Sahin M., Wang X. L., Hay I. D., Hiddinga H. J., Deshpande S. S., Kroll T. G., Grebe S. K., Eberhardt N. L., McIver B. The PAX8/PPARγ fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPARγ inhibition. *Oncogene*, 2004, vol. 23, no. 20, pp. 3634–3641. DOI: 10.1038/sj.onc.1207399

48. Armstrong J., Yang H., Yip L., Ohori N. P., McCoy K. L., Stang M. T., Hodak S. P., Nikiforova M. N., Carty S. E., Nikiforov Y. E. PAX8/PPARγ rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant of papillary carcinoma. *Thyroid*, 2014, vol. 24, no. 9. pp. 1369–1374. DOI: 10.1089/thy.2014.0067

49. Cree I. A. Progress and potential of RAS mutation detection for diagnostics and companion diagnostics. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2016, vol. 16, no. 10, pp. 1067–1072. DOI:10.1080/14737159.2016.1221345

50. Hobbs G. A., Der C. J., Rossman K. L. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. *Journal of Cell Science*, 2016, vol. 129, no. 7, pp. 1287–1292. DOI: 10.1242/jcs.182873

51. Haugen B. R., Alexander E. K., Bible K. C., Doherty G. M., Mandel S. J., Nikiforov Y. E., Pacini F., Randolph G. W., Sawka A. M., Schlumberger M., Schuff K. G., Sherman S. I., Sosa J. A., Steward D. L., Tuttle R. M., Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016, vol. 26, no. 1, pp. 1–133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020

52. Akincilar S. C., Unal B., Tergaonkar V. Reactivation of telomerase in cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, vol. 73, no. 8, pp. 1659–1670. DOI: 10.1007/s00018-016-2146-9

53. Eldholm V., Haugen A., Zienolddiny S. CTCF mediates the TERT enhancer-promoter interactions in lung cancer cells: identification of a novel enhancer region involved in the regulation of TERT gene. *International Journal of Cancer*, 2013, vol. 134, no. 10, pp. 2305–2313. DOI: 10.1002/ijc.28570

54. Liu T., Brown T., Juhlin C., Andreasson A., Wang N., Bäckdahl M., Healy J. M., Prasad M. L., Korah R., Carling T., Xu D., Larsson C. The activating TERT promoter mutation C228T is recurrent in subsets of adrenal tumors. *Endocrine-Related Cancer*, 2014, vol. 21, no. 3, pp. 427–434. DOI: 10.1530/erc-14-0016

55. Xing M., Liu R., Liu X., Murugan A. K., Zhu G., Zeiger M. A., Pai S., Bishop J. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressivepapillary thyroid cancer with highest recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, no. 25, pp. 2718–2727. DOI: 10.1200/jco.2014.55.5094

56. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. 143–155. DOI: 10.1530/ERC-15-0533

57. Shevchenko S. P., Sidorov S. V., Kolesnikov N. N., Gulyaeva L. F. Molecular biology of thyroid carcinoma. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina* [Vestnik of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 200–206 (in Russian).

58. Chen Y.-T., Kitabayashi N., Zhou X. T. Fahey T. J., Scognamiglio T. MicroRNA analysis as a potential diagnostic tool for papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology*, 2008, vol. 21, no. 9, pp. 1139–1146. DOI: 10.1038/modpathol.2008.105

59. Pishkari S., Paryan M., Hashemi M. J., Baldini E., Mohammadi-Yeganeh S. The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2017, vol. 41, no. 3, pp. 269–283. DOI: 10.1007/s40618-017-0735-6

60. Tuzova A. A., Lushchik M. L., Demidchik Yu. E. An early diagnosis of highly differentiated thyroid cancer – searching for molecular models. *ARS Medica. Iskusstvo meditsiny: onkologiya* [ARS Medica. *S*kill of Medicine: Oncology], 2012, no. 9, pp. 145–153 (in Russian).

61. Nikiforova M. N., Nikiforov Y. E. Molecular diagnostics and predictors in thyroid cancer. *Thyroid*, 2009, vol. 19, no. 12, pp. 1351–1361. DOI: 10.1089/thy.2009.0240

62. Nikiforov Y. E., Carty S. E., Chiosea S. I., Coyne C., Duvvuri U., Ferris R. L., Gooding W. E., Hodak S. P., LeBeau S. O., Ohori N. P., Seethala R. R., Tublin M. E., Yip L., Nikiforova M. N. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer*, 2014, vol. 120, no. 23, pp. 3627–3634. DOI: 10.1002/cncr.29038

63. Ali S. Z., Cibas E. S. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology II. *Acta Cytologica*, 2016, vol. 60, no. 5, pp. 397–398. DOI: 10.1159/000451071

64. Alsina J., Alsina R., Gulec S. A concise atlas of thyroid cancer next-generation sequencing panel ThyroSeq v. 2. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 2016, vol. 26, suppl. 1, pp. 102–117. DOI: 10.4274/2017.26.suppl.12

65. Nikiforova M. N., Wald A. I., Roy S., Durso M. B., Nikiforov Y. E. Targeted next generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, vol. 98, no. 11, pp. E1852–E1860. DOI: 10.1210/jc.2013-2292

66. Duh Q.-Y., Busaidy N. L., Rahilly-Tierney C., Gharib H., Randolph G. A systematic review of the methods of diagnostic accuracy studies of the Afirma gene expression classifier. *Thyroid*, 2017, vol. 27, no. 10, pp. 1215–1222. DOI: 10.1089/thy.2016.0656

67. Onenerk A. M., Pusztaszeri M. P., Canberk S., Faquin W. C. Triage of the indeterminate thyroid aspirate: What are the options for the practicing cytopathologist? *Cancer Cytopathology*, 2017, vol. 125, no. 6, suppl., pp. 477–485. DOI: 10.1002/cncy.21828

Информация об авторах

Тузова Анна Александровна – ст. науч. сотрудник. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: tuzava@yahoo.com.

Лущик Максим Леонидович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: maxim.lushchyk@gmail.com.

Данилова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kafendbelmapo@gmail.com**.**

Information about the authors

Hanna A. Tuzava – Senior researcher. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tuzava@yahoo.com.

Maxim L. Lushchyk – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maxim.lushchyk@gmail.com.

Larisa I. Danilova – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kafendbelmapo@gmail.com**.**