

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. Пиневиц** – Первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь
- О. О. Руммо** – 9-я городская клиническая больница г. Минска, Минск, Беларусь
- А. Ф. Смянович** – 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. Ключник – 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

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 Radiobiology 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. Circulation 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

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

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Галиновская Н. В., Воропаев Е. В., Чешик И. А., Иванцов О. А., Осипкина О. В., Голубых Н. М., Козлов А. Е., Коваленко А. А., Лось Т. С. Лечение пациентов с проходящими нарушениями мозгового кровообращения	135
Гайшун Е. И., Гайшун И. В., Зарадей И. И. Вклад композитных и структурных изменений сосудистой стенки в повышение артериальной жесткости	146
Захарко А. Ю., Митьковская Н. П., Доронина О. К. Акушерские проблемы у беременных с метаболическим синдромом	151
Дмитриева М. В., Летковская Т. А., Комиссаров К. С. IGA нефропатия с экстракапиллярной пролиферацией в клубочках почек у взрослых	160
Митюкова Т. А., Леонова Т. А., Сиваков А. А., Кохан С. Б., Полулях О. Е. Содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов, получающих супрессивную тироксинотерапию	170
Хоружик С. А., Жаврид Э. А., Сачивко Н. В. Новый алгоритм стадирования лимфомы на основе диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела	179
Терпинская Т. И., Осипов А. В., Кондрашова С. Б., Улащик В. С., Уткин Ю. Н. Влияние альфа-обратоксина на окислительный стресс, индуцированный бессывороточной средой в клетках глиомы С6	199
Ревтович М. Ю., Суконок О. Г., Шмак А. И., Красько О. В. Комбинированные операции у пациентов с резектабельным раком желудка	207
Висмонт Ф. И., Чепелев С. Н., Глебов А. Н., Висмонт А. Ф., Юшкевич П. Ф. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического прекондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией	215
Деревянко М. А., Рябцева С. Н., Фридман М. В., Деревянко И. А., Залуцкий И. В. Микроокружение опухолевых клеток при аденокарциномах толстой кишки	222

АГЛЯДЫ

Сукало А. В., Прилуцкая В. А., Зорина М. И. Состояние здоровья детей, родившихся у женщин с антифосфолипидным синдромом	229
Тузова А. А., Лущик М. Л., Данилова Л. И. Молекулярно-генетические маркеры высокодифференцированных форм рака щитовидной железы	244

CONTENTS**CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**

Halinouskaya N. V., Voropaev E. V., Cheshik I. A., Ivantsou A. A., Asipkina V. V., Halubykh N. M., Kazlou A. E., Kavalenka H. A., Los T. S. Treatment of patients with transient impairment of the cerebral circulation	135
Gaishun E. I., Gaishun I. V., Zaradey I. I. Contribution of composite and structural changes of the vascular wall to the arterial stiffness increase	146
Zakharko A. Y., Mitkovskaya N. P., Doronina O. K. Obstetrical problems in pregnant women with metabolic syndrome	151
Dmitrieva M. V., Letkovskaya T. A., Komissarov K. S. IGA nephropathy with glomerular extracapillary proliferation in adults	160
Mityukova T. A., Leonova T. A., Sivakov A. A., Kochan S. B., Polulyach O. E. Content of catecholamines in the urine and cortisol in the blood of patients receiving suppressive thyroxinotherapy	170
Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V. New algorithm for lymphoma staging based on whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging	179
Terpinskaya T. I., Osipov A. V., Kondrashova S. B., Ulashchik V. S., Utkin Y. N. Effect of alpha-cobratoxin on the oxidative stress induced by a serum-free medium in C6 glioma cells	199
Reutovich M. Yu., Sukonko O. G., Shmak A. I., Krasko O. V. Combined operations in patients with resectable gastric cancer	207
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	215
Derevyanko M. A., Rjabceva S. N., Fridman M. V., Derevyanko I. A., Zalutskii I. V. Microenvironment of tumor cells in colon adenocarcinomas	222

SURVEYS

Sukalo A. V., Prilutskaya V. A., Zorina M. I. Health status of children born by women with antiphospholipid syndrome	229
Tuzava H. A., Lushchik M. L., Danilova L. I. Molecular-genetic markers of high-differentiated forms of thyroid cancer	244

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

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 616.831-005-08
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-135-145>

Поступила в редакцию 03.01.2018
Received 03.01.2018

**Н. В. Галиновская¹, Е. В. Воропаев¹, И. А. Чешик², О. А. Иванцов³, О. В. Осипкина¹,
Н. М. Голубых¹, А. Е. Козлов², А. А. Коваленко¹, Т. С. Лось¹**

¹Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

²Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

³Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ, Гомель, Республика Беларусь

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕХОДЯЩИМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Аннотация. Обследовано 83 пациента с преходящими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) – 55 с транзиторной ишемической атакой и 28 с церебральным гипертоническим кризом, а также 13 волонтеров. У пациентов на 1-е и 10-е сутки после ПНМК, а у волонтеров однократно определяли состояние variability сердечного ритма с расчетом среднеквадратичного отклонения последовательных RR-интервалов (SDNN), мс; процента пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за время записи (pNN50), %; моды (Mo), с; амплитуды моды (AMo), %; вариационного размаха ΔX , с. Для определения вегетативного тонуса вычисляли стресс-индекс (IN). Наступление повторных ишемических событий в течение первых 3 мес. выявляли посредством телефонного опроса. В группе лиц, которым в дополнение к базисной терапии применяли холиномиметическое лекарственное средство, в первые сутки пребывания в стационаре отмечалось более высокое значение SDNN, чем в контрольной группе ($p = 0,048$) и в группе сравнения ($p = 0,003$) – более 75 % межквартильного интервала диапазона нормальных значений (25–36 мс). После 10-дневного курса лечения изменения показателя SDNN в обеих группах не выявлено, а в основной он оставался выше контрольных значений ($p = 0,016$). При проведении терапии в этой группе наблюдалась тенденция к снижению уровня $IN_{1/2}$ по сравнению с таковым в контрольной группе ($p = 0,009$) и в группе сравнения ($p = 0,008$). При увеличении в течение 3-месячного периода наблюдения числа повторных ишемических событий при применении парасимпатомиметической терапии прогноз острых ишемических событий в группе пациентов с ПНМК был неблагоприятным.

На основании полученных данных SDNN предложен к использованию в качестве прогностического параметра для персонализации назначения холиномиметической терапии.

Ключевые слова: преходящие нарушения мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, церебральный гипертонический криз, парасимпатомиметическое лечение

Для цитирования: Лечение пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 135–145. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-135-145>

**N. V. Halinouskaya¹, E. V. Voropaev¹, I. A. Cheshik², A. A. Ivantsou³, V. V. Asipkina¹,
N. M. Halubykh¹, A. E. Kazlou², H. A. Kavalenka¹, T. S. Los¹**

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Radiobiology Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

³Gomel Regional Clinical Hospital of the Disabled of World War II, Gomel, Republic of Belarus

TREATMENT OF PATIENTS WITH TRANSIENT IMPAIRMENT OF THE CEREBRAL CIRCULATION

Abstract. The study involved 83 patients with passing infringements of brain blood circulation (PIBBC), among which are 55 patients with a transient ischemic attack and 28 patients with a cerebral hypertensive crisis, 13 volunteers. On the 1st and 10th day after PIBBC for patients and once for volunteers the state of heart rate variability with the indices: a standard deviation of consecutive RR-intervals (SDNN), ms; percentage of pairs of consecutive RR-intervals differing by more than 50 ms during the recording period (pNN50), %; a mode (Mo), s; a mode amplitude (AMo), %; a range of ΔX , s were determined. To determine a vegetative tone, a stress index (IN) was calculated. The second stroke or ischemic events were detected by means of telephone interviews over the period of 3 months. In the group with the use of addition cholinomimetic therapy on

the first day of hospitalization, a higher SDNN value was in comparison with the control group ($p = 0.048$); in the comparison group ($p = 0.003$), SDNN exceeded 75 % of the interquartile range of normal values (25–36 ms). After the 10-day course of treatment, changes in SDNN were not observed in the both groups, and in the main group SDNN remained above the control indices ($p = 0.016$). During therapy this group showed a tendency to decrease $IN_{1/2}$ with significantly lower values compared in the control group ($p = 0.009$) and in the comparison group ($p = 0.008$). The unfavorable prognosis of acute ischemic events in the PIBBC group with the use of parasympathomimetic therapy was determined during a 3-month period as a greater percentage of recurrent ischemic events.

Based on the data obtained, SDNN is proposed for use as a predictive parameter for the personification of the appointment of cholinomimetic therapy.

Keywords: passing infringements of brain blood circulation, transient ischemic attack, cerebral hypertensive crisis, parasympathomimetic treatment

For citation: Halinouskaya N. V., Voropaev E. V., Cheshik I. A., Ivantsou A. A., Asipkina V. V., Halubykh N. M., Kazlou A. E., Kavalenka H. A., Los T. S. Treatment of patients with transient impairment of the cerebral circulation. *Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 135–145 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-135-145>

Введение. Инфаркт мозга (ИМ) занимает одну из лидирующих позиций в формировании общей смертности и тяжелой инвалидности в Республике Беларусь [1–3], в связи с чем особое внимание уделяется вопросам его прогнозирования и эффективной профилактики [4–7]. Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК) – остро возникающие нарушения мозговых функций сосудистого генеза, проявляющиеся очаговой, общемозговой или смешанной симптоматикой, регрессирующей в течение 24 ч, которые, согласно классификации, включают транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и церебральный гипертонический криз (ЦГК) [8, 9]. По статистике, у 4–8 % пациентов, перенесших кратковременный неврологический дефицит сосудистого генеза, в течение месяца после первого эпизода развивается ИМ, а в течение 5 лет стойкий неврологический дефицит имеют 30 % заболевших [8, 9]. Патогенез ПНМК традиционно рассматривается с позиций незавершенной ишемии головного мозга [8], что определяет единые подходы к назначению лекарственных средств в острый период течения заболевания. Между тем, сегодня все большее внимание уделяется персонифицированной медицине, которая позволяет осуществлять индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом специфических особенностей течения заболевания. Это предполагает поиск патофизиологических механизмов протекания ишемии головного мозга в группе пациентов с ПНМК с целью предотвращения формирования некроза и коррекции проводимого лечения.

Для функционирования организма человека характерен многоуровневый принцип организации. Включение механизмов и факторов системной регуляции функции зависит от скорости развития их эффекта, что в свою очередь зависит от принципов организации регулирующей системы. Исходя из этого, профессором В. Н. Казаковым [10] была предложена концепция нейроиммунноэндокринной стресс-регуляции функции (В. Н. Казаков, 2004), согласно которой при отклонении констант гомеостаза от нормального уровня ответ организма подразделяется на ряд последовательных стадий, строго детерминированных во времени [10].

Первым звеном, отвечающим за быструю реакцию на воздействие внешней среды, является вегетативная нервная система (ВНС). Ее активация осуществляется в течение нескольких секунд от момента внешнего или внутреннего воздействия, эффекты краткосрочны, реализуются с высокой скоростью и точно локализованы. ВНС напрямую связана с эндокринной системой. Согласно литературным данным, ВНС непосредственно иннервирует паренхиматозные ткани тимуса, селезенки, лимфатических узлов, аппендикса, костного мозга, опосредуя последующее включение иммунных механизмов [10].

Если восстановления гомеостатических констант не происходит или повреждение значительно, в реакцию вовлекается более медленно реагирующая эндокринная система. Реализация ее подвижности осуществляется в течение нескольких часов, но протекает более длительно, что обусловлено изменением метаболизма клетки и активацией геномных эффектов. Гормоны, имеющие белковую формулу, связываются с поверхностными рецепторами клеточных мембран и обеспечивают краткосрочные эффекты, такие как мышечное сокращение, увеличение секреции, активация гликогенолиза. При выраженном отклонении параметров гомеостаза от средних значений увеличивается секреция стероидных и тиреоидных гормонов, рецепторы которых

располагаются внутриклеточно. При этом активируются процессы генетической транскрипции или трансляции. Этот механизм можно выявить в течение 3–6 ч после начала процесса, а угасание его происходит в течение нескольких суток [10]. Эндокринная регуляция изменяет формирование нервной системы на ранних этапах онтогенетического развития, определяет нейрогенез в зрелом возрасте, регулирует процесс протекания апоптоза и нейропластичность (тиреоидные гормоны, эстрогены, андрогены), а в мозге взрослого человека модулирует сложные формы поведения. Возбудимость и механизмы межсинаптической передачи импульса в самой нервной системе определяются ионным составом крови, который регулируется парат-гормоном, кальцитонином, альдостероном, натрийуретическим пептидом.

Иммунологические изменения происходят в более поздние сроки ответной реакции организма, однако их эффекты более длительны и могут сохраняться в течение нескольких десятилетий. В результате этих сложных взаимодействий осуществляется адаптационное изменение статуса нейроиммуноэндокринной системы, обусловленного взаимодействием вегетативных, эндокринных и гуморальных факторов специфического и неспецифического иммунитета [10].

Процесс ишемии головного мозга имеет строгую временную градацию последовательно протекающих патологических механизмов, что позволяет предположить участие нейроиммуноэндокринной системы регуляции функции в виде саногенетического компонента.

Согласно теории нейроиммуноэндокринной стресс-регуляции функции [10], первым этапом реагирования организма человека на любое стрессовое воздействие, в том числе на острую ишемию головного мозга, является активация ВНС в первые несколько минут, которая и определяет последовательность включения других звеньев.

Роль ВНС заключается в поддержании функциональных параметров деятельности различных систем организма в границах гомеостаза, вегетативном обеспечении деятельности, адаптации к условиям изменяющейся внешней среды [11]. Выделяют два отдела ВНС – сегментарный и надсегментарный [11, 12]. Сегментарный отдел ВНС состоит из симпатического и парасимпатического звеньев. Симпатическое раздражение носит преимущественно диффузный и генерализованный характер, а локализация парасимпатических эффектов ограничена конкретными органами [11, 13]. Результирующим показателем взаимодействий сегментарных и надсегментарных образований является вариабельность сердечного ритма (ВСР) [12–14]. Развитие большинства патологических состояний приводит к активации симпатического звена ВНС с усилением влияния центральных механизмов регуляции и угнетением автономных [15, 16]. Такая реакция наблюдается при многих состояниях – предикторах ишемии головного мозга: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек [17].

Как установлено в наших предыдущих исследованиях, пациентов с ПНМК исходно отличают более высокая, чем при ИМ, активность симпатического отдела ВНС и реактивные изменения на проведение ортостатической пробы в виде нарастания влияния парасимпатического звена ВНС, что составляет особенность патогенеза данной клинической категории. Подобные изменения имели место в обеих подгруппах лиц с ПНМК: у пациентов с ТИА и ЦГК [18–20]. Симпатическая направленность вегетативного тонуса у пациентов с ТИА была значительно более выражена при возникновении ТИА в каротидных бассейнах [18, 19]. В отличие от лиц с ПНМК, для пациентов с ИМ с очагом некроза более 15 мм было характерно увеличение симпатических индексов после проведения пассивной ортостатической пробы, что указывает на различия в патогенезе переходящей ишемии головного мозга и ИМ. Группа лиц с ЦГК также характеризовалась преобладанием симпатического звена ВНС с сохранением реактивности в ответ на нагрузочное тестирование [18–20]. Степень выраженности симпатикотонии в покое у лиц с ТИА не зависела от патогенетического подтипа [18, 19]. При проведении базисной терапии по протоколам лечения ИМ изменений параметров ВСР у лиц с ЦГК не выявлено [19]. В группе пациентов с ТИА имело место незначительное снижение гуморальной регуляции активности ВНС [18].

Обнаружена также отрицательная связь между гуморальным компонентом регуляции тонуса ВНС (M_0) и прямым показателем активности симпатического отдела ВНС (AM_0) в обеих группах пациентов с ПНМК в виде снижения симпатикотонии при повышении влияния гуморального компонента. Отличительной особенностью группы пациентов с ТИА, согласно данным регрессион-

ного анализа, являлась также отрицательная связь между активностью парасимпатического отдела ВНС и гуморальной составляющей регуляции деятельности ВНС, отличающая ее от когорты лиц с ИМ с очагом некроза более 15 мм ($p = 0,0016$), у которых имела место обратная зависимость. С нашей точки зрения, снижение активности парасимпатического звена ВНС при увеличении гормонального вклада в регуляцию деятельности ВНС обеспечивало функциональный резерв в ответ на нагрузку при проведении пассивной ортостатической пробы и расценивалось как самогенетический компонент у пациентов с ПНМК [18].

Таким образом, специфической чертой реагирования первого этапа стресс-реализующей системы при возникновении преходящей ишемии головного мозга, в отличие от группы лиц с ИМ, является исходная симпатическая направленность тонуса ВНС, обусловленная снижением участия парасимпатического звена и нарастанием его влияния при нагрузке. Это определяет активность включения последующих звеньев нейроиммуноэндокринной системы и составляет особенность патогенеза изучаемых клинических форм.

Лечение ИМ в Республике Беларусь проводится в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с неврологическими заболеваниями [21]. По результатам проведенных ранее исследований при применении в дополнение к базисной терапии ИМ препарата парасимпатомиметического действия (цитиколина в виде раствора для инъекций для внутривенного введения, 4 мл (1 г) однократно, в течение 10 дней) [22] у пациентов с ИМ выявлено положительное влияние на функциональное восстановление и увеличение активности супероксиддисмутазы сыворотки венозной крови. Наиболее эффективным применение цитиколина было в группе пациентов молодого возраста с объемом поражения головного мозга менее 15 мм [23]. Использование парасимпатомиметических лекарственных средств в комплексной терапии пациентов группы ПНМК ранее не проводилось.

Цель исследования – определить, какое влияние оказывает дополнительное холиномиметическое лечение на состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ПНМК в первую декаду после выявления преходящей ишемии головного мозга.

Объекты и методы исследования. *Характеристика обследованных групп.* Обследованы пациенты I неврологического отделения Областного клинического госпиталя инвалидов Отечественной войны: 83 человека с ПНМК – 51 женщина и 32 мужчины (средний возраст 62 (56; 68) года), из которых 55 пациентов с ТИА (средний возраст 64 (56; 71) года) и 28 пациентов с ЦГК (средний возраст 59,5 (55; 64,5) года). В контрольную группу вошли 13 волонтеров – 9 женщин и 4 мужчин старше 45 лет (средний возраст 55 (51; 58) лет). Лабораторные исследования проводили на базе научно-исследовательской лаборатории Гомельского государственного медицинского университета.

В клинической картине пациентов с ТИА преобладали жалобы на слабость в конечностях (42 %, 23 чел.), нарушение речи (25 %, 14 чел.), онемение в конечностях (25 %, 14 чел.), головокружение (47 %, 26 чел.), головную боль (33 %, 18 чел.). При поступлении были отмечены гемипарез (45 %, 25 чел.), сглаженность носогубной складки (62 %, 34 чел.), односторонний симптом Бабинского (65 %, 36 чел.), нарушение речи (9 %, 5 чел.), гемигипестезия (33 %, 18 чел.), статокинетические нарушения (36 %, 31 чел.). По шкале ABCD² 90-дневный риск ИМ составил 5 (4–6) баллов, что соответствует среднему риску. Лица с ЦГК предъявляли жалобы на головную боль (53 %, 15 чел.), головокружение (64 %, 18 чел.), онемение (21 %, 6 чел.), нарушение речи (11 %, 3 чел.), слабость в конечностях (7 %, 2 чел.). В неврологическом статусе при поступлении были описаны легкий гемипарез (7 %, 2 чел.), сглаженность носогубной складки (32 %, 9 чел.), односторонний симптом Бабинского (32 %, 9 чел.), статокинетические нарушения (61 %, 17 чел.). Сопутствующая патология пациентов с ПНМК представлена в табл. 1.

У лиц контрольной группы признаков соматической патологии на момент обследования не выявлено.

Методика определения параметров variability сердечного ритма. В качестве материала для исследования используют запись RR-тренда длительностью 5 мин. Обследование пациентов проводят при поступлении в стационар, на 1–2-е сутки заболевания (утром в состоянии покоя через 1 ч после приема пищи) и на 10–12-е сутки. Для определения вегетативного статуса на 1–2-е

Т а б л и ц а 1. Сопутствующая патология у лиц с ПНМК

Table 1. Concomitant pathology in patients with transient impairment of cerebral circulation

Патология	Клиническая форма	
	ТИА (n = 55)	ЦГК (n = 28)
ИМ или ТИА в анамнезе	15 % (n = 11)	14 % (n = 4)
Артериальная гипертензия I–II степени	33 % (n = 18)	36 % (n = 16)
Артериальная гипертензия III степени	51 % (n = 28)	57 % (n = 23)
Ишемическая болезнь сердца	53 % (n = 29)	40 % (n = 11)
Инфаркт миокарда	4 % (n = 2)	–
Сахарный диабет	18 % (n = 10)	11 % (n = 3)
Дисциркуляторная энцефалопатия	13 % (n = 3)	4 % (n = 1)
Патология щитовидной железы	9 % (n = 5)	25 % (n = 7)
Язвенная болезнь, хронический гастрит	11 % (n = 6)	21 % (n = 6)
Пиелонефрит, мочекаменная болезнь	5 % (n = 3)	11 % (n = 3)
Неврологические проявления остеохондроза	11 % (n = 6)	18 % (n = 5)

сутки заболевания натошак или через 1–2 ч после еды в состоянии спокойного бодрствования, в положении «лежа на спине» после 10-минутной адаптации выполняют анализ ВСП посредством регистрации его параметров на программно-аппаратном комплексе FUCUDA Kardio-MAX-7202 [10]. Непрерывную запись электрокардиограммы во втором стандартном отведении с регистрацией кардиоциклов осуществляют в течение 5 мин [10, 14]. Артефакты и экстрасистолы автоматически удаляют. При анализе полученных данных исключают лиц с выраженным нарушением сердечного ритма (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма) и пациентов, принимавших препараты группы β -блокаторов.

На основе полученных серий RR-интервалов вычисляют следующие статистические временные показатели:

среднеквадратичное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN, мс) – показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения, отражающий общий тонус ВНС и зависящий от влияния на синусовый узел центральных и периферических регуляторных механизмов (уменьшение данного показателя свидетельствует о росте симпатического влияния и подавлении активности автономного контура);

процент пар последовательных RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс за период записи (pNN50, %), – степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;

моду длительности интервалов RR (M_o , с) – наиболее часто встречающееся значение RR-интервалов, указывающее на доминирующий уровень функционирования синусового узла и отражающее степень гуморальных влияний;

амплитуду моды (A_{M_o} , %) – долю RR-интервалов анализируемого временного ряда, соответствующих значению моды (показатель активности симпатического звена регуляции, увеличение значений которого свидетельствует о симпатикотонии и ригидности сердечного ритма);

вариационный размах (ΔX , с) – разницу в длительности наибольшего и наименьшего RR-интервала анализируемого временного ряда (условный параметр активности парасимпатического отдела ВНС, высокие значения которого отражают сильное вагусное влияние на ВСП).

Для определения вегетативного тонуса рассчитывали индекс напряжения (IN) по формуле $IN = A_{M_o}/2\Delta X M_o$, где IN – индекс напряжения; A_{M_o} – амплитуда моды; ΔX – вариационный размах; M_o – мода. IN отражает степень централизации управления сердечным ритмом, а также выраженность преобладания активности симпатического отдела ВНС над парасимпатическим [10, 14]. Исходя из значений IN в покое определяли общую характеристику вегетативного статуса (табл. 2).

Для определения активности супероксиддисмутазы (СОД) взятие сыворотки крови из локтевой вены проводили утром натошак на 1–2-е и 10–12-е сутки от момента развития ПНМК. В кювету с 2 мл 0,2 М карбонатного буфера (рН 10,55) помещали 0,1 мл раствора адреналина

Т а б л и ц а 2. **Определение вегетативных тонуса на основании значений IN [1, 2]**

Table 2. **Determination of the vegetative tone based on the values of IN [1, 2]**

IN	Тонус ВНС
<30	Ваготония
30–90	Эйтония
90–160	Симпатикотония
>160	Гиперсимпатикотония

гидрохлорида, перемешивали и регистрировали его автоокисление на спектрофотометре SOLAR RV1251 при длине волны 347 нм. По изменению оптической плотности в единицу времени оценивали скорость реакции автоокисления адреналина. Затем измеряли этот же показатель при внесении в тест-систему 0,1 мл сыворотки крови. Процент ингибирования или активации реакции в присутствии сыворотки крови вычисляли по следующей формуле: % ингибирования = $(1 - \Delta E_{\text{опыт}} / \Delta E_{\text{контроль}}) \cdot 100$ %, где $\Delta E_{\text{опыт}}$ и $\Delta E_{\text{контроль}}$ – скорости реакции автоокисления адреналина соответственно в присутствии и в отсутствие сыворотки крови [18].

Способность к ингибированию автоокисления адреналина в присутствии образца сыворотки крови пациента оценивали как активность СОД сыворотки крови (в единицах активности), рост процента ингибирования реакции – как увеличение антиоксидантной активности СОД.

Все группы проходили клиническое обследование согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний в Республике Беларусь. При проведении исследования у пациентов было получено информированное согласие. Исследование одобрено Советом по этике Гомельского государственного медицинского университета.

Наступление повторных ишемических событий в виде ПНМК, ИМ, инфаркта миокарда, смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний выявляли посредством телефонного опроса за определенные периоды (3 мес. и 1 год) после перенесенного ПНМК.

Методы статистической обработки данных. Статистический анализ данных проведен с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы STATISTICA 7.0. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей Med (LQ; UQ). Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использован критерий Манна–Уитни, а качественные признаки оценены с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Для проверки гипотезы о различии зависимых выборок применяли тест Вилкоксона [20].

Результаты и их обсуждение. Учитывая влияние препарата холина альфосцерата на статус ВНС и участие тонуса и реактивности ВНС в генезе ишемии головного мозга [22, 23], нами проанализировано состояние основных параметров ВСР у пациентов, которым дополнительно назначена холиномиметическая терапия. Ввиду того что лечение лиц с ПНМК не входило в протокол исследования, пациенты, включенные в регистр, для назначения препарата не отбирались, а были случайно рандомизированы персоналом неврологического отделения из числа поступивших с ПНМК. Основанием для использования холина альфосцерата служили инструкция к назначению лекарственного средства, инструкция на метод [22, 23] и международные клинические рекомендации с указанием положительного результата в случае применения данного лекарственного средства в группе лиц с ИМ [6]. В когорте пациентов с ПНМК препарат холина альфосцерата дополнял базисную терапию у 14 пациентов с ТИА или ЦГК (табл. 3). **Лекарственное средство парасимпатомиметического действия** применяли начиная с первых суток заболевания, курс лечения составлял 10–12 сут до момента выписки из неврологического отделения.

Изменения параметров ВНС в группах без использования холиномиметической терапии (группа сравнения), в группе с применением холина альфосцерата (основная группа) и в контроле приведены в табл. 3.

После проведения 10-дневного курса базисной терапии единственным изменением в данной группе являлось незначительное снижение вклада гуморальной регуляции функционирования ВНС ($M_{1/2}$; $p = 0,037$), что обуславливало, согласно полученным нами ранее данным, уменьшение симпатикотонии и определяло отсутствие различий с контролем при повторном сравнении ($p > 0,1$).

У пациентов с ПНМК группы сравнения, которым применялась базисная терапия в первые сутки с момента поступления в стационар, в отличие от лиц контрольной группы, преобладал симпатический тонус ВНС, о чем свидетельствовали более высокие значения AMo ($p = 0,05$) и IN_1 ($p = 0,01$) и снижение активности парасимпатического звена ВНС – $pNN50_1$ ($p = 0,046$).

В группе лиц, которым в дополнение к базисной терапии применяли холиномиметическое лекарственное средство в первые сутки пребывания в стационаре, выявлено более высокое значение

SDNN по отношению к контролю ($p = 0,048$), а также к группе лиц с ПНМК ($p = 0,003$), что указывало на большую ригидность сердечного ритма [14]. При этом изучаемый показатель выходил за пределы 75 % межквартильного интервала диапазона нормальных возрастных значений (25–36 мс), определенных по энтропии цифр в контроле. После проведенного 10-дневного курса лечения изменения SDNN в обеих группах выявлено не было, а в основной он оставался выше контрольных значений ($p = 0,016$).

Таблица 3. Состояние ВНС по анализу параметров ВСР у пациентов с ПНМК с/без применения холина альфосцерата и в контроле (Med (LQ; UQ))

Table 3. State of the autonomic nervous system by the analysis of parameters of heart rate variability in patients with transient impairment of cerebral circulation with or without the use of choline alfoscerate and in the control (Med (LQ; UQ))

Показатель	Группа сравнения ($n = 70/21$)	Группа основная ($n = 14/5$)	Контроль ($n = 13$)
SDNN ₁ , мс	27 (20; 36)	45 (38; 49) ^{*,+}	31 (25; 36)
SDNN ₂ , мс	30 (27; 34)	43 (42; 49) ^{*,+}	
pNN50 ₁ , %	3,1 (2,2; 3,8) [*]	5,1 (3,7; 5,3) ⁺	4 (3,3; 5,5)
pNN50 ₂ , %	3,4 (3; 3,8)	4,5 (4,2; 4,6) ⁺	
Mo ₁ , мс	0,87 (0,82; 0,95)	0,92 (0,79; 1)	0,85 (0,75; 0,91)
Mo ₂ , мс	0,83 (0,77; 0,89) ^Δ	0,93 (0,87; 1,06)	
AMo ₁ , %	20 (16,3; 27) [*]	16 (12; 31)	16,1 (13,3; 20,8)
AMo ₂ , %	17 (15; 22)	12,5 (10; 19)	
ΔX ₁ , мс	0,14 (0,11; 0,22)	0,2 (0,16; 0,27)	0,17 (0,15; 0,22)
ΔX ₂ , мс	0,15 (0,13; 0,96)	0,3 (0,22; 0,39) ⁺	
IN ₁	78,5 (42,1; 138,9) [*]	41,3 (24,3; 178,6)	54,5 (38,2; 80,1)
IN ₂	53,7 (39; 97,3)	15,3 (13,1; 24,5) ^{*,+,ΔΔ}	
kR ₁	1,03 (0,65; 1,96)	1,54 (1,17; 2,57)	1,12 (0,65; 1,28)
kR ₂	1,27 (0,92; 2,33)	1,55 (1,41; 2,75)	

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем; + – $p < 0,05$ при сравнении с группой базисной терапии; Δ – $p < 0,05$ в динамике; ΔΔ – $p < 0,1$ в динамике лечения.

Более высокое значение прямого парасимпатического индекса pNN50₁ при поступлении предполагало больший уровень активности парасимпатического звена ВНС в группе сравнения ($p = 0,047$ при сравнении с контролем). При поступлении и на 10–12-е сутки у пациентов основной группы вклад этого отдела ВНС был более значим ($p = 0,024$ и $p = 0,017$ соответственно), чем в группе сравнения. Второй параметр, отражающий вариабельность сердечного ритма (ΔX₁), в первом измерении в обеих группах не отличался от такового у волонтеров. Однако по прошествии первой декады в группе сравнения он оказался существенно ниже, чем в когорте лиц после применения холиномиметической терапии ($p = 0,04$), что свидетельствовало о нарастании влияния парасимпатического звена ВНС на общий статус ВНС.

По значениям показателя IN различий между пациентами с ПНМК до лечения не выявлено. Однако в процессе терапии в группе сравнения наблюдалась тенденция к существенному снижению IN_{1/2} по сравнению с таковым в контрольной группе ($p = 0,009$) и группе сравнения ($p = 0,008$). В последней IN₂ после проведения 10-дневного курса лечения от нормы не отличался.

Учитывая протективную роль исходной симпатикотонии в группе пациентов с ПНМК, применение препаратов для снижения активности симпатического отдела ВНС в первую декаду после возникновения ПНМК, по нашему мнению, возможно только после исследования состояния ВНС.

Согласно данным анализа, в первые сутки от начала заболевания нами выявлено существенное снижение активности СОД сыворотки крови во всех группах ПНМК (у пациентов с ТИА – 38,6 (10; 55,4) Ед, $p < 0,001$; в контрольной группе – 75,6 (39; 95) Ед; у лиц с ЦГК – 33,2 (7,3; 69,5) Ед, $p < 0,001$),

что может свидетельствовать о снижении активности ферментативного звена антиоксидантного потенциала. Внутренних различий в группах пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, так же как и различий между формами ПНМК, нами не установлено. Приведенные выше отличия сохранялись и на 10–12-е сутки пребывания в стационаре с достоверно более низкими цифрами СОД у лиц с ишемией головного мозга (у лиц с ТИА – 34,2 (26,4;38,6) Ед, $p = 0,002$; у пациентов с ЦГК – 39 (26,5; 48,6) Ед, $p = 0,005$). В ходе проведения терапии выявлено незначительное повышение уровня СОД в группе лиц с ЦГК ($p = 0,052$).

Активность СОД у лиц ПНМК с применением холина альфосцерата оценена всего у 5 пациентов с ТИА (39 (6,45; 56,9) Ед) и у 4 пациентов с ЦГК (50 (28,1; 67,5) Ед). Данные СОД при поступлении не отличались от контрольных цифр и не имели различий между исследуемыми группами.

Таким образом, необходимость персонифицированного назначения холиномиметического лечения в группе с преходящей ишемией головного мозга подтверждается более неблагоприятным прогнозом острых ишемических событий в группе пациентов с ПНМК при применении холина альфосцерата. В процессе проведения терапии у трех пациентов отмечались повторные сосудистые события. В двух случаях инфаркт миокарда и ИМ сформировались в сроки до 10 сут; в одном случае повторный ИМ возник в течение месяца после перенесенного ПНМК. В связи с этим обстоятельством дальнейшее применение препарата у пациентов данной группы было прекращено.

Дополнительным свидетельством неблагоприятного влияния парасимпатомиметического средства у пациентов с преходящими формами ишемии головного мозга послужил факт улучшения когнитивного статуса в соответствии с баллами шкалы Mini Mental State Examination в основной группе сравнения ($p > 0,1$), а полученный результат оказался хуже такового в группе сравнения (23 (21–25) балла, $p = 0,029$) при отсутствии различий между основной группой и группой сравнения в начале лечения ($p > 0,1$). По результатам проведенного анализа показано, что сумма баллов, набранных в результате прохождения теста Mini Mental State Examination, у пациентов с ТИА на первые сутки составила 27 (23; 29) баллов, а в контрольной группе – 30 ($p = 0,013$). У лиц с ЦГК этот же показатель до лечения равнялся 25 (24; 29) баллам [24]. После проведенного курса лечения в стационаре длительностью 10–12 сут, согласно протоколам диагностики и лечения неврологических заболеваний, данный показатель в обеих группах ПНМК увеличился и составил 28 (26; 29) баллов при ТИА ($p < 0,001$) и 26 (26; 28) баллов при ЦГК ($p = 0,004$), однако на момент выписки он не достигал контрольных значений в группе лиц с ЦГК ($p = 0,003$ при сравнении с контролем) и ТИА ($p = 0,001$). При этом в группе пациентов с лакунарным инсультом, согласно шкале Mini Mental State Examination, отмечалась обратная динамика – снижение показателя независимо от области распространения ишемии головного мозга [24]. Таким образом, полученный результат по оценке когнитивных функций экспресс-методом Mini Mental State Examination у пациентов с ПНМК с дополнительным применением холиномиметической терапии расценен нами как неблагоприятный.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено нежелательное действие лекарственного средства парасимпатомиметического действия у пациентов с ПНМК, которое проявлялось в виде снижения напряженности симпатического отдела ВНС, что сочеталось с неблагоприятным клиническим прогнозом. Прогностическим потенциалом для решения вопроса о возможности применения холина альфосцерата после перенесенной преходящей ишемии в остром периоде заболевания являлось определение результирующего параметра BCP – SDNN в покое. SDNN используется для оценки общей BCP [25]. Данный параметр зависит от активности обоих звеньев ВНС – симпатического и парасимпатического. При этом увеличение SDNN связано с усилением парасимпатикотонии, в то время как его снижение указывает на подавление парасимпатической регуляции и на рост активности симпатического звена ВНС [25].

Оценка SDNN информативна в отношении определения риска смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Максимально информативен параметр при стандартизированной 5-минутной длительности записи электрокардиограммы, так как более длительный промежуток обследования повышает вариабельность сердечного ритма. Данный параметр наиболее тесно связан с показателем риска смерти при инфаркте миокарда и зависит от топографии возникшей ишемии миокарда [25]. Продемонстрирована также зависимость тиреоидного статуса и SDNN [26], по результатам чего построена система выявления рецидива тиреотоксикоза.

Учитывая тот факт, что ВНС, как указывалось нами ранее, является наиболее ранним звеном реагирования нейроиммуноэндокринной системы регуляции функции в ответ на возникновение ишемии головного мозга, можно утверждать, что в случае ПНМК напряжение симпатического отдела ВНС определяет возможный саногенетический механизм предотвращения некроза в головном мозге. Повышение SDNN, свидетельствующее о большем влиянии парасимпатического звена в дебюте заболевания, указывает на возможный неблагоприятный исход и определяет направление проводимых лечебных мероприятий.

На основании полученных данных параметр статуса ВНС – SDNN, отражающий ВСР на 1–2-е сутки после перенесенной преходящей ишемии головного мозга, предложен в качестве прогностического показателя для персонализации назначаемой холиномиметической терапии. Применение холина альфасцерата у пациентов с ПНМК (ТИА и ЦГК) возможно только после уточнения состояния вегетативного статуса с обязательной оценкой значения IN (более 90), что соответствует симпатикотонии, а результирующая тонуса ВНС (SDNN) не должна превышать верхней границы межквартильного интервала возрастных нормальных значений в 36 мс.

При выполнении повторного измерения параметров ВНС у пациентов с ПНМК снижение значения IN до менее 54,5 (38,2; 80,1) на фоне использования дополнительной парасимпатомиметической терапии является неблагоприятным признаком и требует отмены назначенного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственной программы научных исследований гранта Президента Республики Беларусь на 2017 г. в области науки.

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the State Program for Scientific Research of the President of the Republic of Belarus Grant for 2017 in the field of science.

Список использованных источников

1. Организация первичной профилактики ишемического инсульта / С. А. Лихачев [и др.] // *Здравоохранение*. – 2012. – № 8. – С. 20–25.
2. Sacco, R. L. Declining stroke incidence and improving survival in US communities. Evidence for success and future challenges / R. L. Sacco, C. Dong // *J. of the Amer. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 312, N 3. – P. 237–238. DOI: 10.1001/jama.2014.7693
3. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011 / S. Koton [et al.] // *J. of the Amer. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 312, N 3. – P. 259–268. DOI: 10.1001/jama.2014.7692
4. Адаптивная нейро-нечеткая модель для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / Б. В. Дривотинов [и др.] // *Воен. медицина*. – 2007. – № 4. – С. 101–106.
5. Об утверждении Инструкции по профилактике инфаркта мозга и транзиторных ишемических атак : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 09 сент. 2011 г., № 878. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2011. – 22 с.
6. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, N 3. – P. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
7. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke / K. E. Lager [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2014. – Vol. 2, N 5. – Art. CD00910. DOI: 10.1002/14651858.CD009103.pub2
8. Лихачёв, С. А. Транзиторные ишемические атаки: этиология, патогенез, классификация, клиника, диагностика / С. А. Лихачёв, А. В. Астапенко, Н. Н. Белявский // *Мед. новости*. – 2003. – № 10. – С. 31–37.
9. Definition and evaluation of transient ischemic attack / J. D. Easton [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 6. – P. 2276–2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
10. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / Н. В. Казаков [и др.] // *Арх. клин. и эксперим. медицины*. – 2004. – Т. 13, № 1–2. – С. 3–10.
11. Влияние ортостатической пробы на показатели variability ритма у больных с артериальной гипертензией и редкими пароксизмами мерцательной аритмии / В. А. Снежицкий [и др.] // *Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии : материалы IV Междунар. науч.-практ. конф., 24–25 мая 2007 г., г. Витебск / Витеб. гос. мед. ун-т ; науч. ред. В. П. Подпалов*. – Витебск, 2007. – С. 45–48.
12. Вейн, А. М. Вегето-сосудистая дистония / А. М. Вейн. – М. : Медицина, 2005. – 580 с.
13. Bolis, L. Handbook of the Autonomic Nervous System in Health and Disease / L. Bolis, J. Licinio, S. Govoni. – New York : Dekker, 2003. – 667 p.
14. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский [и др.] // *Вестн. аритмологии*. – 2002. – № 24. – С. 65–86.
15. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy / J. C. Reil [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2011. – Vol. 100, N 1. – P. 11–19. DOI: 10.1007/s00392-010-0207-x
16. Hansson, G. K. Inflammation and atherosclerosis / G. K. Hansson, A.-K. L. Robertson, C. Söderberg-Nauclér // *Annu. Rev. of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2006. – Vol. 1. – P. 297–329. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
17. Biomarkers of Cardiometabolic Risk, Inflammation and Disease / ed. : F. Palavra, F. Reis, D. Marado. – New York ; London : Springer, 2015. – 165 p.

18. Галиновская, Н. В. Психовегетативный статус при ишемических повреждениях головного мозга / Н. В. Галиновская, Н. Н. Усова, Л. А. Лемешков. – Гомель : Изд-во Гомел. гос. мед. ун-та, 2015. – 227 с.
19. Зависимость вегетативного статуса от тяжести ишемического поражения головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1 (31). – С. 92–97.
20. Смычек, В. Б. Клинико-патолофизиологические особенности церебрального гипертонического криза / В. Б. Смычек, Н. В. Галиновская // Казан. мед. журн. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 181–187.
21. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы : прил. 7 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 19 мая 2005 г., № 274 // Здравоохранение. – 2009. – № 4. – С. 62–74.
22. Метод отбора пациентов с инфарктом мозга для лечения парасимпатомиметическими средствами: инструкция на метод № 0056–0811 / Н. Н. Усова [и др.]. – Гомель : б. и., 2011. – 6 с.
23. Дифференцированное применение цитиколина для лечения инфарктов головного мозга / Н. Н. Усова [и др.] // Международный неврол. журн. – 2011. – № 7. – С. 54–59.
24. Нейропсихологический статус у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Галиновская [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2 (48). – С. 38–42.
25. Cygankiewicz, I. Heart rate variability / I. Cygankiewicz, W. Zareba // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – Vol. 117. – P. 379–393. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
26. Вариабельность сердечного ритма в оценке эффективности терапии болезни Грейвса радиоактивным йодом / М. Л. Будкина [и др.] // Клини. и эксперим. тиреологика. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 30–34.

References

1. Likhachev S. A., Nedz'ved' G. K., Semak A. E., Anatskaya L. N., Gonchar I. A., Lur'e T. V., Chechik N. M. Organization of ischemic stroke primary prevention. *Zdravookhranenie* [Healthcare], 2012, no. 8, pp. 20–25 (in Russian).
2. Sacco R. L., Dong C. Declining stroke incidence and improving survival in US communities. Evidence for success and future challenges. *Journal of the American Medical Association*, 2010, vol. 19, no. 6, pp. 237–238. DOI: 10.1001/jama.2014.7693
3. Koton S., Schneider A. L., Rosamond W. D., Shahar E., Sang Y., Gottesman R. F., Coresh J. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *Journal of the American Medical Association*, 2014, vol. 312, no. 3, pp. 259–268. DOI: 10.1001/jama.2014.7692
4. Drivotinov V. V., Apanel E. N., Novoselova N. A. Adaptive neuro-fuzzy model for differential diagnosis of transient ischemic attacks subtypes. *Voennaya meditsina* [Military Medicine], 2007, no. 4, pp. 101–106 (in Russian).
5. *About approval of the Instruction of stroke and transient ischemic attacks prevention: the order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus*, September 9, 2011, no. 878. Minsk, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2011. 22 p. (in Russian).
6. Jauch E. C., Saver J. L., Adams H. P., Bruno A., Connors J. J., Demaerschalk B. M., Khatri P., McMullan P. W., Qureshi A. I., Rosenfield K., Scott P. A., Summers D. R., Wang D. Z., Wintermark M., Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*, 2013, vol. 44, no. 3, pp. 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a
7. Lager K. E., Mistri A. K., Khunti K., Haunton V. J., Sett A. K., Wilson A. D. Interventions for improving modifiable risk factor control in the secondary prevention of stroke. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2014, vol. 2, no. 5, art. CD00910. DOI: 10.1002/14651858.CD009103.pub2.
8. Likhachev S. A., Astapenko A. V., Belyavskii N. N. Transient ischemic attack: etiology, pathogenesis, classification, clinic, diagnostics. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2003, vol. 10, pp. 31–37 (in Russian).
9. Easton J. D., Saver J. L., Albers G. W., Alberts M. J., Chaturvedi S., Feldmann E., Hatsukami T. S., Higashida R. T., Johnston S. C., Kidwell C. S., Lutsep H. L., Miller E., Sacco R. L. Definition and evaluation of transient ischemic attack. *Stroke*, 2009, vol. 40, no. 6, pp. 2276–2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218
10. Kazakov V. N., Snegir' M. A., Snegir' A. G., Gaidarova E. V., Ivnev B. B., Natrus L. V. Interaction ways of neural, endocrine and immune systems in the regulation of organism functions. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny* [Archiv of Clinical and Experimental Medicine], 2004, vol. 13, no. 1–2, pp. 3–10 (in Russian).
11. Snezhitskii V. A., Pyrochkin V. M., Pelesa E. S., Mironchik E. V., Madekina G. A. Influence of orthostatic test on the indices of rhythm variability in patients with arterial hypertension and rare paroxysms of atrial fibrillation. *Sovremennye aspekty profilaktiki, diagnostiki i lecheniya arterial'noi gipertenzii: materialy IV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (24–25 maya 2007 g., Vitebsk)* [Modern aspects of prevention of diagnosis and treatment of atrial hypertension: materials of the IV International scientific and practical conference (May 24–25, 2007, Vitebsk)]. Vitebsk, 2007, pp. 45–48 (in Russian).
12. Vein A. M. *Autonomic disfunction*. Moscow, Meditsina Publ., 2005. 580 p. (in Russian).
13. Bolis L., Licinio J., Govoni S. *Handbook of the autonomic nervous system in health and disease*. New York, Dekker, 2003. 667 p.
14. Baevskii R. M., Ivanov G. G., Gavrilushkin A. P., Dovgalevskii P. Ya., Kukushkin Yu. A., Mironova T. F., Prilutskii D. A., Semenov A. V., Fedorov V. F., Fleishman A. N., Medvedev M. M., Chireikin L. V. Analysis of heart rate variability with the use of various electrocardiographic systems. *Vestnik Aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2002, no. 24, pp. 65–86 (in Russian).
15. Reil J. C., Custodis F., Swedberg K., Komajda M., Borer J. S., Ford I., Tavazzi L., Laufs U., Böhm M. Heart rate reduction in cardiovascular disease and therapy. *Clinical Research in Cardiology*, 2011, vol. 100, no. 1, pp. 11–19. DOI: 10.1007/s00392-010-0207-x
16. Hansson G. K., Robertson A.-K. L., Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2006, vol. 1, pp. 297–329. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100100
17. Palavra F., Reis F., Marado D. (eds.) *Biomarkers of cardiometabolic risk, inflammation and disease*. New York, London, Springer, 2015. 165 p.

18. Galinovskaya N. V., Usova N. N., Lemeshkov L. A. *Psychovegetative status in patients with ischemic brain damage*. Gomel, Gomel State Medical University Publ., 2015. 227 p. (in Russian).
19. Galinovskaya N. V., Smychek V. B., Latysheva V. Ya., Usova N. N., Bazhkova, N. V. Relationship between vegetative status and stroke severity. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Human Health and Ecology], 2012, no. 1 (31), pp. 92–97 (in Russian).
20. Smychek V. B., Galinovskaya N. V. Clinical and pathophysiologic features of cerebral hypertensive crisis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2016, vol. 97, no. 2, pp. 181–187 (in Russian).
21. Clinical protocols for diagnosis and treatment of patients with pathology of the nervous system: Addition 7 to Order of the Ministry of Health of Republic of Belarus, May 19, 2005, no. 274. *Zdravookhranenie* [Health Care], 2009, no. 4, pp. 62–74 (in Russian).
22. Usova N. N., Galinovskaya N. V., Lemeshkov L. A., Latysheva V. Ya., Gritsuk A. N. Method of selection of stroke patients for the parasympathomimetic treatment: instruction on the method no. 0056–0811. Gomel, s. n., 2011. 6 p. (in Russian).
23. Usova N. N., Galinovskaya N. V., Gritsuk A. I., Latysheva V. Ya. Differentiated using of citicoline for the stroke treatment. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* [International Neurologic Journal], 2011, no. 7, pp. 54–59 (in Russian).
24. Galinovskaya N. V., Levshenkova A. A., Sidorenko E. I., Podol'skaya Yu. I. Neuropsychological status of patients with transient ischemic attack. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Human Health and Ecology], 2016, no. 2 (48), pp. 38–42 (in Russian).
25. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability. *Handbook of Clinical Neurology*, 2013, vol. 117, pp. 379–393. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
26. Budkina M. L., Zolotykh N. J., Strongin L. G., Shestakova G. V. The heart rate variability in the evaluation of the radioactive iodine therapy effectiveness of Graves' disease. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and Experimental Thyroidology], 2009, vol. 5, no. 1, pp. 30–34 (in Russian).

Информация об авторах

Галиновская Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доцент, декан факультета. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: stroke.ynt@tut.by.

Воропаев Евгений Викторович – канд. мед. наук, доцент, проректор по научной работе. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: vorohaev.evgenii@gmail.com.

Чешик Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, доцент, директор. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: igor.cheshik@gmail.com.

Иванцов Олег Анатольевич – глав. врач. Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны (ул. Ильича, 288, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: giov@mail.gomel.by.

Осипкина Ольга Викторовна – заведующий лабораторией. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: olga.osipkina@mail.ru.

Голубых Надежда Михайловна – врач-лаборант. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: nil@gsmu.by.

Козлов Александр Евгеньевич – мл. науч. сотрудник. Институт радиобиологии НАН Беларуси (ул. Федюнинского, 4, 246007, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: cozlov.aleksander@yandex.ru.

Коваленко Анна Анатольевна – субординатор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: nuta4ever96@mail.ru.

Лось Татьяна Сергеевна – субординатор. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: tanechka.losik@mail.ru.

Information about the authors

Natallia V. Halinouskaya – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Dean of the Faculty. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: stroke.ynt@tut.by.

Eygeny V. Voropaev – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Vice rector. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: vorohaev.evgenii@gmail.com.

Igar A. Cheshik – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., 246007, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: igor.cheshik@gmail.com.

Aleh A. Ivantsou – Head of the Gomel Regional Clinical Hospital of the Disabled of World War II (288, Iljicha Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: giov@mail.gomel.by.

Volha V. Asipkina – Head of the Laboratory. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: olga.osipkina@mail.ru.

Nadjeya M. Halubykh – Head of the Laboratory. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: nil@gsmu.by.

Alyaksandar E. Kazlou – Junior researcher. Radiobiology Institute of the National Academy of Sciences of Belarus (4, Fedyuninsky Str., Gomel, Republic of Belarus). E-mail: cozlov.aleksander@yandex.ru.

Hanna A. Kavalenka – subordinate. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: nuta4ever96@mail.ru.

Tatyana S. Los – subordinate. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: tanechka.losik@mail.ru.

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

УДК 616-13-008.21
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-146-150>

Поступила в редакцию 22.11.2017
Received 22.11.2017

Е. И. Гайшун¹, **И. В. Гайшун**², И. И. Зарадей¹

¹1-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь
²Институт математики НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ВКЛАД КОМПОЗИТНЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ

Аннотация. Установлена зависимость повышения жесткости артерий от изменений толщины комплекса интима-медиа и упругости материала сосудистой стенки. На основании этой зависимости показано, что для общей сонной артерии здоровых людей вклад изменений толщины комплекса интима-медиа в общее изменение жесткости в 2–3 раза больше, чем вклад изменений упругости материала сосудистой стенки.

Ключевые слова: жесткость и упругость артерий, комплекс интима-медиа

Для цитирования: Гайшун, Е. И. Вклад композитных и структурных изменений сосудистой стенки в повышение артериальной жесткости / Е. И. Гайшун, И. В. Гайшун, И. И. Зарадей // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 146–150. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-146-150>

Е. I. Gaishun¹, **I. V. Gaishun**², I. I. Zaradey¹

¹1th City Hospital, Minsk, Republic of Belarus
²Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

CONTRIBUTION OF COMPOSITE AND STRUCTURAL CHANGES OF THE VASCULAR WALL TO THE ARTERIAL STIFFNESS INCREASE

Abstract. The dependence of increase in arterial stiffness on changes in the intima-media thickness and elasticity of material of a vascular wall is established. On the basis of this dependence it is shown that for the common carotid artery of healthy people, the contribution of changes in the intima-media thickness to the general change in arterial stiffness is 2–3 times more than the contribution of changes in elasticity of material of a vascular wall.

Keywords: stiffness and elasticity of arteries, complex of intima-media

For citation: Gaishun E. I., Gaishun I. V., Zaradey I. I. Contribution of composite and structural changes of the vascular wall to the arterial stiffness increase. *Vestsi Natsyyanal'най akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 146–150 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-146-150>

Введение. Одним из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является повышенная жесткость крупных артерий [1–6], приводящая к формированию различных функциональных и органических изменений сердечно-сосудистой системы. Определяющее влияние на артериальную жесткость оказывают композитные и структурные изменения сосудистой стенки. Под композитными изменениями мы понимаем изменения материала стенки, связанные с избыточной продукцией и инволюцией коллагена, количеством и состоянием элементов эластина и их расположением в сосудистой стенке. Композитные свойства далее объединяются единым термином – упругость материала сосудистой стенки [6].

Структурные изменения стенки определяются ее толщиной, точнее, толщиной комплекса интима-медиа (КИМ). Увеличение толщины КИМ связано и с непосредственным утолщением интимы, и с гипертрофией медиального слоя; могут быть задействованы и оба эти процесса.

В настоящее время существуют различные неинвазивные методы, позволяющие определить как жесткость артериального сегмента, так и упругость материала сосудистой стенки [6, 7]. Однако с помощью этих методов нельзя оценить, какой вклад в общее увеличение жесткости вносят композитные изменения, а какой – структурные. В то же время такие оценки имеют существенное значение для более полного понимания причины повышения артериальной жесткости.

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.

Т а б л и ц а 1. Распределение здоровых людей по возрасту и полу

T a b l e 1. Distribution healthy people by age and sex

Параметр	Возраст, лет		
	18–30	31–50	51–60
Пол:			
мужчины (<i>n</i>)	25	25	21
женщины (<i>n</i>)	25	25	25
Средний возраст, лет (M ± SD):			
мужчины	22,5 ± 2,9	42,1 ± 6,1	54,5 ± 3,1
женщины	26,7 ± 2,7	43,8 ± 5,8	55,4 ± 2,6

П р и м е ч а н и е. *n* – объем выборки, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Вопрос об отнесении конкретного лица к числу здоровых людей решался на основании следующих критериев: отсутствие жалоб на состояние здоровья и указаний на заболевания респираторной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, отсутствие изменений на ЭКГ покоя и по данным лабораторных анализов, нормальное значение АД в день обследования и отсутствие анамнестических указаний на наличие артериальной гипертензии (АГ), отсутствие проявлений ИБС (отрицательный результат при стандартном опросе для выявления стенокардии напряжения, отрицательный результат при проведении нагрузочных тестов, отсутствие нарушений ритма и проводимости, диагностически значимых изменений сегмента ST при холтеровском мониторинге), отсутствие патологических изменений брахиоцефальных артерий (в частности, отсутствие изменений со стороны КИМ, отсутствие атеросклеротических бляшек), риск развития фатального сердечно-сосудистого заболевания в ближайшие 10 лет по шкале SCORE менее 1 % для лиц в возрасте 18–50 лет и менее 5 % для лиц в возрасте 51–60 лет. В исследование не были включены курящие лица, а также лица с избыточной массой тела и ожирением.

В группу пациентов с хронической ИБС входило 75 человек (64 мужчины и 11 женщин) в возрасте 45–65 лет (средний возраст $57,8 \pm 7,7$ года). Критериями включения в исследование были: ангиографически документированный стеноз коронарных артерий, состояние менопаузы для женщин, АГ не выше II степени. В группу не включали лиц в остром коронарном синдроме, инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией в течение месяца до начала исследования, со стенотическими поражениями ОСА и нарушением сосудистой геометрии, с сахарным диабетом, нарушениями ритма и проводимости, тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ФК III–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца – NYHA, стадии II_b, III в соответствии с классификацией Стражеско, Василенко, Ланга), ревматическими и системными заболеваниями, васкулитами, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек.

У всех лиц, участвовавших в исследовании, методом Короткова измеряли АД на плечевой артерии и ультразвуковым методом определяли диаметры D_s , D_d и толщину КИМ ОСА. По полученным данным рассчитывали индекс β и показатель B , а затем с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6.0 осуществляли статистическую обработку проведенных измерений и расчетов, результаты которой отражены в табл. 2.

На основании данных табл. 2 проведены расчеты коэффициентов a и b как средних значений толщины КИМ и показателя B . В результате получены формулы для оценки изменений жесткости ОСА в группах здоровых мужчин и женщин и пациентов с ИБС (табл. 3).

Результаты и их обсуждение. Поскольку во всех формулах из табл. 3 коэффициент при dh значительно больше коэффициента при dB , то жесткость ОСА более чувствительна к изменениям толщины КИМ, чем к изменениям упругости материала сосудистой стенки, при этом наибольшая чувствительность наблюдается у пациентов с ИБС, наименьшая – у здоровых мужчин.

Т а б л и ц а 2. Значения толщины КИМ, индекса β и показателя B для ОСА практически здоровых людей и пациентов с ИБС

Table 2. Values of intima-media thickness, index β and indicator B for CCA of healthy people and patients with CHD

Возраст, лет	Пол	h	B	β
18–30 ($n = 50$)	Муж. ($n = 25$)	$0,72 \pm 0,08$	$4,49 \pm 1,08$	$3,20 \pm 0,68$
	Жен. ($n = 25$)	$0,62 \pm 0,08$	$4,54 \pm 1,04$	$2,77 \pm 0,46$
31–50 ($n = 50$)	Муж. ($n = 25$)	$0,84 \pm 0,07$	$4,56 \pm 0,99$	$3,87 \pm 0,96$
	Жен. ($n = 25$)	$0,72 \pm 0,06$	$5,05 \pm 1,33$	$3,65 \pm 0,98$
51–60 ($n = 46$)	Муж. ($n = 21$)	$0,99 \pm 0,08$	$5,05 \pm 0,8$	$5,03 \pm 1,10$
	Жен. ($n = 25$)	$0,83 \pm 0,08$	$5,75 \pm 1,76$	$4,72 \pm 1,37$
Пациенты с ИБС				
45–65 ($n = 75$)		$1,06 \pm 0,12$	$7,27 \pm 2,71$	$7,68 \pm 2,70$

Т а б л и ц а 3. Формулы для определения изменений жесткости ОСА

Table 3. Formulas for definition of changes of rigidity the CCA

Муж. 18–60 лет	$d\beta = 0,85dB + 4,70dh$
Жен. 18–60 лет	$d\beta = 0,72dB + 5,11dh$
Пациенты с ИБС	$d\beta = 1,06dB + 7,27dh$

Для того чтобы продемонстрировать точность полученных формул и дать представление о степени влияния величин dh и dB на изменения жесткости ОСА, приведем некоторые расчеты. Сначала, исходя из данных табл. 2 о средних значениях толщины КИМ и показателя B в группе здоровых мужчин 18–30 лет, оценим значение индекса β при переходе от этой группы к общей группе здоровых мужчин 18–60 лет. Так как средние значения параметров h и B в общей группе равны $(0,72 + 0,84 + 0,99)/3 = 0,85$ и $(4,49 + 4,56 + 5,05)/3 = 4,7$, то $dh = 0,72 - 0,85 = -0,13$, $dB = 4,49 - 4,7 = -0,21$ и, согласно первой формуле из табл. 3,

$$d\beta = 0,85(-0,21) + 4,7(-0,13) = -0,18 - 0,61 = -0,79. \quad (4)$$

Непосредственное определение изменения индекса β по табл. 2 дает величину $d\beta = 3,2 - (3,2 + 3,87 + 5,3)/3 = -0,83$, которая мало отличается от расчетной $(-0,79)$. Из равенства (4) следует, что в рассматриваемом случае вклад изменения толщины КИМ в общее изменение жесткости в $(-0,61)/(-0,18) = 3,4$ раза больше, чем вклад изменений упругости материала сосудистой стенки.

В качестве второго примера использования предложенных формул вычислим изменение индекса β при переходе от группы здоровых мужчин 51–60 лет к общей группе здоровых мужчин. В этом случае $dh = 0,99 - 0,85 = 0,14$, $dB = 5,05 - 4,07 = 0,35$. Значит, $d\beta = 0,85 \cdot 0,35 + 4,7 \cdot 0,14 = 0,30 + 0,66 = 0,96$, что практически совпадает со значением $d\beta = 0,99$, вытекающим из табл. 2. Вклад изменения толщины КИМ в общее изменение жесткости ОСА в $0,66/0,30 = 2,2$ раза больше, чем вклад изменения индекса B .

Близкие данные о точности полученных формул и о вкладе изменений толщины КИМ и индекса B в общее изменение жесткости ОСА имеют место и у здоровых женщин (см. табл. 1).

Таким образом, установлено, что на артериальную жесткость в большой степени влияют изменения толщины КИМ, чем изменения упругости материала сосудистой стенки. В случае ОСА практически здоровых людей различия в степени влияния составляют примерно 2–3 раза. Объясняется это тем, что упругость материала сосудистой стенки изменяется с возрастом значительно медленнее, чем артериальная жесткость и толщина КИМ [6].

Первые две формулы из табл. 3 получены для здоровых лиц достаточно широкого возрастного диапазона, что несколько снижает их точность. Однако на основании данных табл. 2 легко установить формулы изменения $d\beta$ индекса β для каждой из групп мужчин и женщин (см. табл. 1). Такие формулы, естественно, будут точнее, чем формулы, представленные в табл. 3.

Заключение. Получены достаточно точные расчетные формулы, позволяющие оценить вклад изменений толщины КИМ и упругости материала сосудистой стенки в общее изменение жесткости артерий. Установлено, что в случае ОСА практически здоровых людей вклад изменений толщины КИМ в 2–3 раза больше, чем вклад изменений упругости материала сосудистой стенки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца / Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиол. вестн. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 17–22.
2. Орлова, Я. А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я. А. Орлова, Ф. Т. Агеев // Сердце. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 65–69.
3. Kingwell, B. A. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk / B. A. Kingwell, C. D. Gatzka // J. of Hypertension. – 2002. – Vol. 20, N 12. – P. 2337–2340. DOI: 10.1097/00004872-200212000-00006
4. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F. U. S. Mattace-Raso [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 657–663. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
5. Arterial stiffness, wave reflections and risk of coronary artery diseases / T. Weber [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 184–189. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3
6. Гайшун, Е. И. Демпфирующая функция артерий и неинвазивные методы ее оценки / Е. И. Гайшун, И. В. Гайшун, А. М. Пристром. – Минск : Беларус. навука, 2016. – 92 с.
7. Манак, Н. А. Взаимосвязь различных показателей эластичности артериальных сосудов / Н. А. Манак, А. М. Пристром, Е. И. Гайшун // Здравоохранение. – 2010. – № 6. – С. 36–38.
8. Noninvasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of human arteries / T. Kawasaki [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1987. – Vol. 21, N 9. – P. 678–687. DOI: 10.1093/cvr/21.9.678

References

1. Ageev F. T., Orlova Ya. A., Nuraliev E. Yu., Baldina O. N., Fofanova T. V., Yarovaya E. B. Pulse wave velocity – predictor of cardiovascular complications in men with coronary heart disease. *Kardiologicheskii vestnik* [Cardiologic Herald], 2007, vol. 2, no. 1, pp. 17–22 (in Russian).
2. Orlova Ya. A., Ageev F. T. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, assessment methods and drug correction. *Serditse* [Heart], 2006, vol. 5, no. 2, pp. 65–69 (in Russian).
3. Kingwell B. A., Gatzka C. D. Arterial stiffness and prediction of cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*, 2002, vol. 20, no. 12, pp. 2337–2340. DOI: 10.1097/00004872-200212000-00006
4. Mattace-Raso F. U. S., van der Cammen T. J.M., Hofman A., van Popele N. M., Bos M. L., Schalekamp M. A. D. H., Asmar R., Reneman R. S., Hoeks A. P. G., Breteler M. M. B., Witteman J. C. M. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, 2006, vol. 113, pp. 657–663. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
5. Weber T., Auer J., O'Rourke M. F., Kvas E., Lassnig E., Berent R., Eber B. Arterial stiffness, wave reflections and risk of coronary artery diseases. *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 184–189. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3
6. Gaishun E. I., Gaishun I. V., Pristrom A. M. Arterial damping function and non-invasive methods of its evaluation. Minsk, *Belaruskaya navuka Publ.*, 2016. 92 p. (in Russian).
7. Manak N. A., Pristrom A. M., Gaishun E. I. Interrelation of different indices of elasticity of arterial vessels. *Zdravo-okhranenie* [Health care], 2010, no. 6, pp. 36–38 (in Russian).
8. Kawasaki T., Sasyama S., Yagi S.-I., Asakawa T., Hirai T. Noninvasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of human arteries. *Cardiovascular Research*, 1987, vol. 21, no. 9, pp. 678–687. DOI: 10.1093/cvr/21.9.678

Информация об авторах

Гайшун Елена Ивановна – канд. мед. наук, заведующий отделением. 1-я городская клиническая больница (пр. Независимости, 64, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: gaishun-elena@mail.ru.

Гайшун Иван Васильевич – академик, директор. Институт математики НАН Беларуси (ул. Сурганова, 11, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: gaishun@im.bas-net.by.

Зарадей Игорь Иванович – канд. мед. наук, врач-кардиолог. 1-я городская клиническая больница (пр. Независимости, 64, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: zaradey@yandex.ru.

Information about the authors

Elena I. Gaishun – Ph. D. (Med.), Head of the Department. 1st City Hospital (64, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gaishun-elena@mail.ru.

Ivan V. Gaishun – Academician, Director. Institute of Mathematics of the National Academy of Sciences of Belarus (11, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gaishun@im.bas-net.by.

Igor I. Zaradey – Ph. D. (Med.), cardiologist. 1st City Hospital (64, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: zaradey@yandex.ru.

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

УДК 618.3/618.5-06-008.9
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159>

Поступила в редакцию 26.02.2018
Received 26.02.2018

А. Ю. Захарко¹, Н. П. Митьковская², О. К. Доронина²

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,
Гомель, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

АКУШЕРСКИЕ ПРОБЛЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Аннотация. В статье приведены результаты изучения особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, состояния новорожденных у 156 беременных с метаболическим синдромом (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 – 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 являлась субинволюция матки. У беременных с МС выше риск рождения детей с избыточной массой тела, гипоксическими поражениями центральной нервной системы, родовой травмой.

Ключевые слова: метаболический синдром, беременность, роды, послеродовый период

Для цитирования: Захарко, А. Ю. Акушерские проблемы у беременных с метаболическим синдромом / А. Ю. Захарко, Н. П. Митьковская, О. К. Доронина // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 151–159. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159>

A. Y. Zakharko¹, N. P. Mitkovskaya², O. K. Doronina²

¹Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

OBSTETRICAL PROBLEMS IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Abstract. The characteristics of the gestation and the condition of newborns by 156 pregnant women with metabolic syndrome (MS) were studied. It was identified that the pregnancy course of patients with MS has frequently been complicated by the progression of gestational hypertensive disorders, chronic placental inadequacy, and gestational diabetes. Taking into account a high risk of intranatal complications, the patients' preparation of parturition with the birth activity induction was made more often. Among the abdominal delivery were the leading positions of a scar on the womb after the cliohysterectomy in previous parturition and a long-term history of infertility. The patients with MS were observed to have a high rate of descent birth activity, placental inadequacy decomposition. The post-natal period of the patients with MS has frequently been complicated by the womb subinvolution. The children, born by mothers with MS, are characterized by a higher body mass index at birth, a higher proportion of the hypoxic and ischemic damaged central nervous system.

Keywords: metabolic syndrome, pregnancy, delivery, postpartum period

For citation: Zakharko A. Y., Mitkovskaya N. P., Doronina O. K. Obstetrical problems in pregnant women with metabolic syndrome. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 151–159 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159>

Введение. Согласно современным представлениям метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических расстройств, включая абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, дислипидемию, повышение артериального давления. Наличие абдоминального ожирения является основным обязательным критерием МС. В аспекте развития акушерских осложнений абдоминальное ожирение – значимый независимый фактор риска макросомии плода, развития гестационного сахарного диабета, гестоза, синдрома внезапной смерти плода и младенческой смертности [1–3]. Механизмы, лежащие в основе развития осложнений беременности, до конца не изучены. Активно обсуждается роль инсулинорези-

стентности, дислипидемии, воспалительных цитокинов, гормонов жировой ткани, функции эндотелия в развитии осложнений гестации [4–6]. Известно, что при материнском ожирении нарушается секреторная активность жировой ткани, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, активации провоспалительного статуса. Во время гестации лептин продуцируется материнской висцеральной жировой тканью, фетальной жировой тканью и плацентой. В материнский кровоток переходит 95 % лептина, производимого плацентой, и лишь 5 % его поступает к плоду [4, 7]. Беременность характеризуется состоянием гиперлептинемии и лептинорезистентности, которые являются компенсаторным механизмом для обеспечения развивающегося эмбриона в питательных веществах и энергии. Этот механизм напоминает феномен инсулинорезистентности, характерной для более поздних сроков беременности [5, 8, 9].

С увеличением срока гестации наблюдается физиологическое повышение концентрации липидов в крови, что может усугублять дислипидемию, лежащую в основе патогенеза МС. Выявлена прямая зависимость между повышением атерогенного потенциала крови и агрегационной активностью тромбоцитов, повышение которой лежит в основе развития хронической формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, приводящего к плацентарной недостаточности и гипоксии плода [10, 11].

Патогенетические механизмы развития МС и гестоза во многом схожи, при этом наиболее часто наблюдаемым осложнением беременности у пациенток с МС является гестоз, частота которого, по данным некоторых авторов, может достигать 60–70 % [12].

Известно, что при МС частота развития гестационного сахарного диабета достигает 14 %. Нарушения углеводного обмена во время беременности являются причиной развития макросомии плода и диабетической фетопатии, которые увеличивают риск перинатальной заболеваемости и смертности [12–14].

В связи с высоким распространением ожирения, нарушений углеводного и липидного обмена среди беременных женщин важным является изучение комплексного влияния этих факторов в составе МС на течение гестации и развитие осложнений.

Цель настоящего исследования – изучение особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, состояния новорожденных у беременных с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 156 беременных женщин в возрасте 28 (25–32) лет в сроке гестации от 196 до 259 дней. Пациенток включали в исследование методом сплошной выборки после их добровольного информированного согласия. В основную группу вошли 90 пациенток с диагностированным в первом триместре МС, в группу сравнения – 66 беременных, не имеющих достаточного для диагностики МС сочетания факторов риска. В зависимости от наличия гестоза каждая из групп была разделена на две подгруппы: в первую подгруппу вошли беременные с МС и гестозом ($n = 63$), во вторую – пациентки с МС без гестоза ($n = 27$), в третью – женщины с гестозом без МС ($n = 33$), четвертую группу (контрольную) составили относительно здоровые беременные женщины с физиологическим течением беременности ($n = 33$). Для диагностики МС были использованы критерии, предложенные Международной Диабетической Федерацией (IDF 2005). Для определения степени тяжести гестоза нами использована балльная шкала С. Goucke в модификации Г. М. Савельевой (1982). В ходе исследования применяли антропометрические, общеклинические, лабораторные, статистические методы.

Исследование липидного спектра крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора BS-300 фирмы Mindray (Китай) и диагностических ферментных наборов BioSystems (Испания). Исследование включало определение концентрации общего холестерина, триглицеролов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности.

Уровень глюкозы крови определяли глюкозооксидазным фотометрическим методом на аппарате BS-300 (Mindray) с использованием коммерческих наборов BioSystems (Испания). Материалом для исследования являлась плазма венозной крови. Концентрацию в сыворотке крови инсулина определяли методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих наборов фирмы DRG International, Inc. (США). Фотометрический анализ проводили с помощью системы Multiscan (Labsystems, Финляндия). Согласно нормативным показателям фирмы-изготовителя нормальный уровень инсулина находится в пределах 2–25 $\mu\text{IU/ml}$.

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 $M \pm SD$. Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии – медиану (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля), 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 $31,6$ ($30,1$ – $34,2$) $\text{кг}/\text{м}^2$ и превышало соответствующий показатель группы сравнения – $21,5$ ($20,3$ – $22,8$) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($U = 0$, $p < 0,001$), 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 ($4,68 \pm 0,92$ и $4,12 \pm 0,53$ ммоль/л, $p < 0,003$) и инсулина ($22,9 \pm 1,12$ и $15,7 \pm 0,97$ мЕД/мл, $p < 0,003$) у беременных с МС были статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Значения индекса инсулинорезистентности НОМА–IR ожидаемо выше в группе беременных с МС ($4,67 \pm 2,48$ и $2,97 \pm 1,93$, $p < 0,002$). В первом триместре беременности уровень в крови $\text{TГ} \geq 1,7$ 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 $\geq 130/85$ 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

Table 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 %)	$\chi^2 = 0,03$, $p = 0,9$
Патология шейки матки, n (%; 95 % ДИ)	23 (25,6 %; 95 % ДИ: 16,9–35,8 %)	26 (39,4 %; 95 % ДИ: 27,6–52,2 %)	$\chi^2 = 3,4$, $p = 0,07$
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) ($\chi^2 = 4,3$, $p < 0,05$). 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 ($\chi^2 = 7,9$ 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 (<i>n</i> = 90)	Группа сравнения (<i>n</i> = 66)	Уровень значимости
Артериальная гипертензия I–II степени, <i>n</i> (%; 95 % ДИ)	30 (33,3 %; 95 % ДИ: 23,7–44,4 %)	14 (21,2 %, 95 % ДИ: 12,1–33,0 %)	$\chi^2 = 2,8$, $p > 0,05$
Нейроциркуляторная астения, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 95 % ДИ)	6 (6,7 %; 95 % ДИ: 2,5–14,0 %)*	–	ТКФ = 0,04, $p < 0,05$
Хронический гастродуоденит, <i>n</i> (%; 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, <i>n</i> (%; 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.

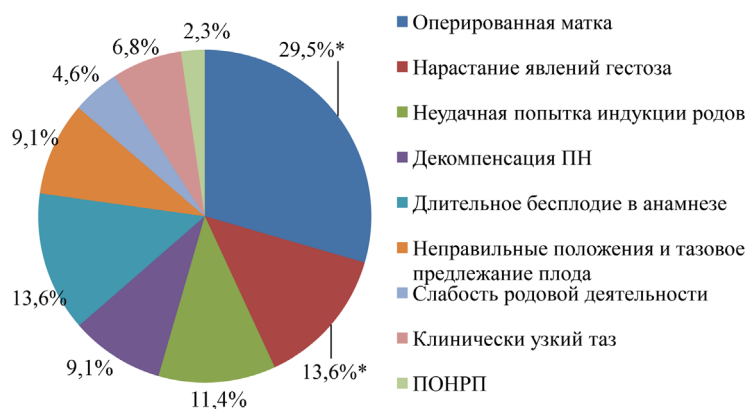


Рис. 1. Структура показаний для абдоминального родоразрешения в основной группе ($n = 44$)

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

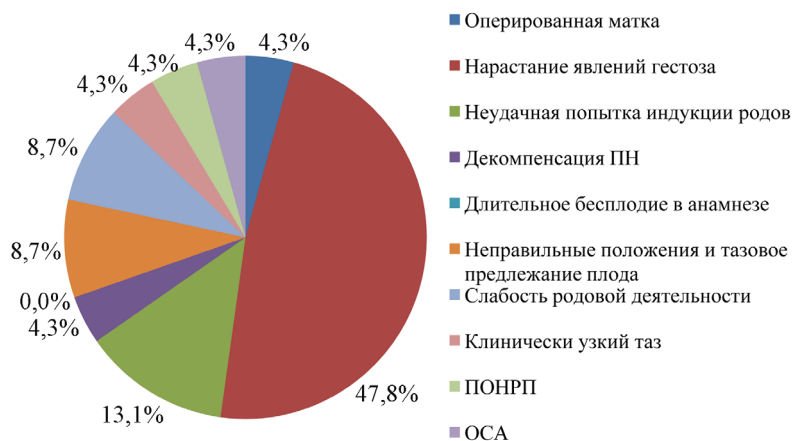


Рис. 2. Структура показаний для абдоминального родоразрешения в группе сравнения ($n = 23$)

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.

Таблица 3. Распространенность осложнений родов у пациенток исследуемых групп

Table 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: $7,56 \pm 0,96$ и $7,65 \pm 1,06$ соответственно ($p > 0,05$) на 1-й минуте; $8,10 \pm 0,75$ и $8,29 \pm 0,8$ 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/м² 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 health 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 адипоцитокиневом 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. Manthaw, H. Adipose tissue and reproductive health / H. Manthaw, 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 Obstetricia*. – 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. *Ozhirenie 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 health 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. *Ozhirenie i metabolism* [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. Manthaw 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 Obstetricia*, 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.

Митковская 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, Ilich 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. Дмитриева¹, Т. А. Летковская², К. С. Комиссаров³

¹Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Белорусская 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 (IgАН) 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 IgАН.

Проанализировано 206 случаев IgАН, 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 IgАН 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 IgАН 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. Dmitrieva¹, T. A. Letkovskaya², K. S. Komissarov³

¹City Clinical Pathology Bureau, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Belarusian 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

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. *Vesti Natsyonal'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 (IgАН) – 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 IgАН (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: «М» (мезангиальная пролиферация), «Е» (эндотелиальная пролиферация), «S» (сегментарный гломерулосклероз), «Т» (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 «С» (crescents – полулуния) на сегодняшний день рекомендуется дополнительно к MEST [5].

Экстракапиллярная пролиферация (ЭП) в клубочках при IgАН 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 «С» – С1, когда полулуния наблюдаются менее чем в 25 % клубочков (повышенный риск неблагоприятного исхода без иммуносупрессивной терапии), и С2, когда полулуния встречаются в 25 % клубочков и более (высокий 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 показано, что у 40 % пациентов с IgАН 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 IgАН.

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 IgАН (доминантное и кододоминантное 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 Шумлянско–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 мочевого 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 деления по ИП. Кумулятивную выживаемость функции почек определяли с помощью анализа Каплана–Майера.

Результаты и их обсуждение. IgAN – 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).

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

T a b l e 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	$U = 4209,0; p = 0,398$
	Ме (25 %–75 %)	31 (25–39)	

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 (Ме (25 %–75 %)) по проценту полулуний составила 16,7 (10,0–28,6), по ИП – 0,5 (0,25–0,89).

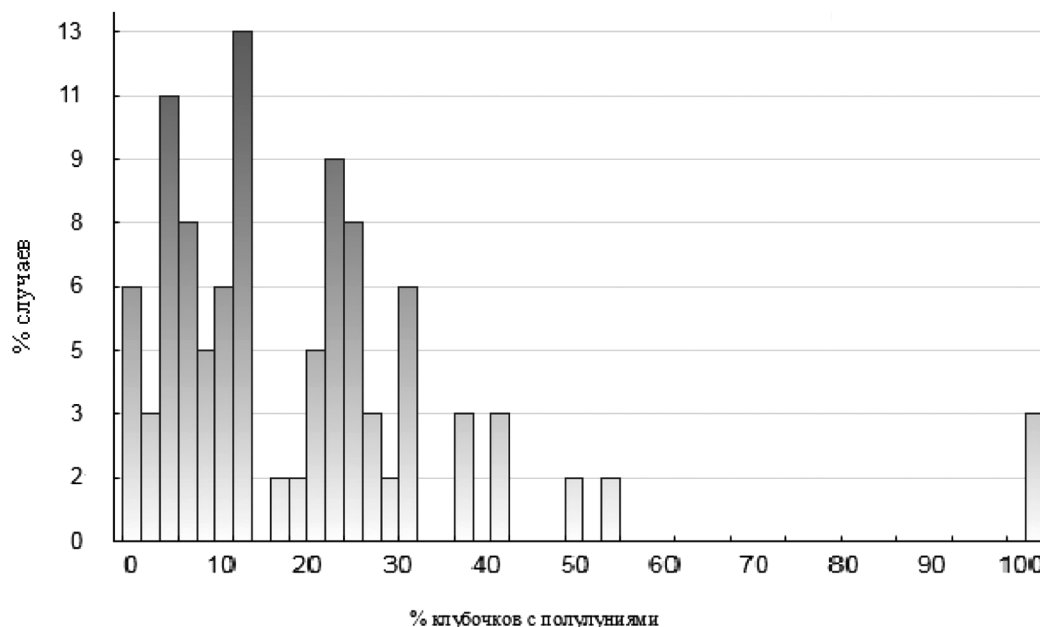


Рис. 1. Распределение процента клубочков с полулуниями в биопсиях
 Fig. 1. Distribution of the percentage of glomeruli with crescents in biopsies

Гистологическим субстратом IgAN 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.

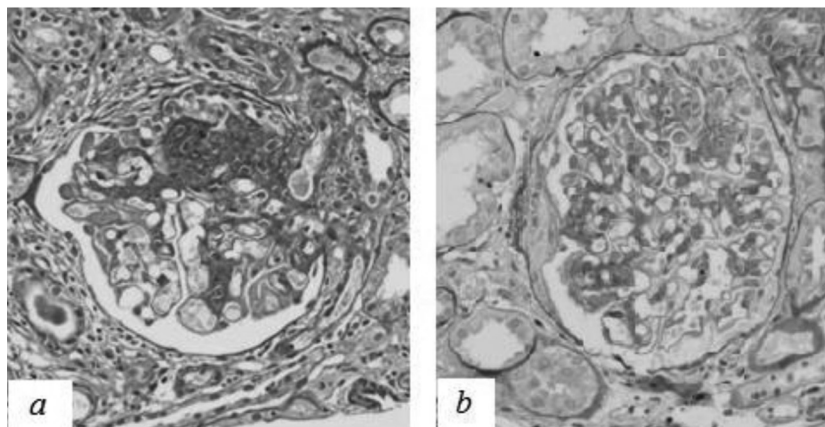


Рис. 2. Гистологическая характеристика IgAN: *a* – расширение мезангиального матрикса с пролиферацией мезангиальных клеток, сегментарный склероз; *b* – фибро-клеточное полулуние, пролиферация эндотелиальных клеток (реактив Шиффа). ×200

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/кододоминантное свечение IgA нежнугранулярной структуры в мезангиальных 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).

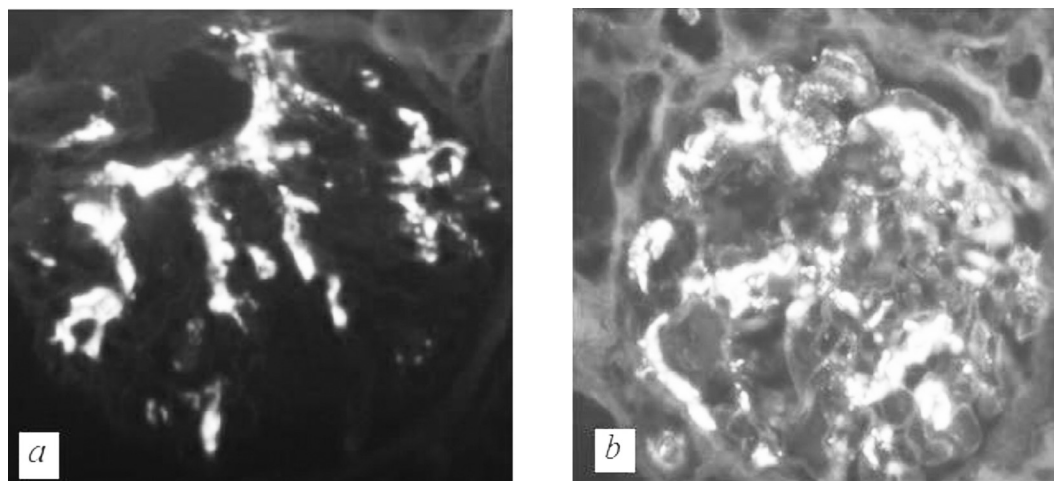


Рис. 3. ИФ свечение иммуноглобулинов класса А: *a* – в зонах мезангия ($\times 200$); *b* – в мезангии и базальных мембранах клубочка ($\times 400$)

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

Известно, что при иммунокомплексных формах ГН, к которым относится и IgАН, 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 С3с – в МЗ и БМ клубочков (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о наличии связи ЭП с депозитами IgA и С3с 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. (%)

Table 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)	$\chi^2 = 3,39$, $p = 0,066$
С3с в МЗ	125 (88,0)	58 (90,6)	$\chi^2 = 0,09$, $p = 0,770$
С3с 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 IgAN 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 (Ме (25 %-75 %))	0,7 (0,35–1,39)	1,4 (0,81–2,6)	$U = 2616,5, p = 0,000$
Мочевина, ммоль/л (Ме (25 %-75 %))	5,64 (4,61–6,8)	5,65 (5,0–8,1)	$U = 4147,5, p = 0,317$
Креатинин, ммоль/л (Ме (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, % (Ме (25 %-75 %))	6,9 (0–20,0)	10,55 (0–23,6)	$U = 3986,0, p = 0,159$
СГС, % (Ме (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, % (Ме (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 глобулосклероза (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 IgAN 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 %)

Table 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

Примечание. * – $p_{I-IV} = 0,002$; ** – $p_{I-III} = 0,006$; *** – $p_{I-IV} = 0,039$.

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)). Трём 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 IgАН 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 $\geq 0,75$ обладает предиктивной значимостью по отношению к нарушению функции почек (рис. 4)

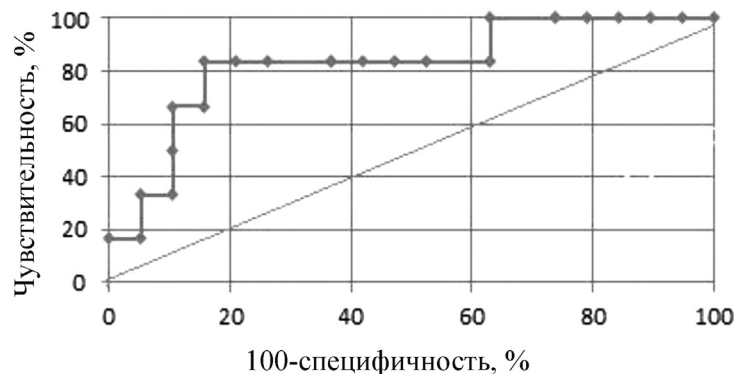


Рис. 4. Соотношение чувствительности и специфичности (ROC-кривая) при прогнозировании нарушения функции почек в зависимости от значений ИП

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, Ме (25 %–75 %)

Table 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 %)	$\chi^2 = 7,46, p = 0,006$
Эндотелиальная пролиферация	10 (27,0 %)	5 (20,8 %)	$\chi^2 = 0,3, p = 0,583$
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: IgAN 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 ($\chi^2 = 10,36, p = 0,001$) и компонента компонента С3с ($\chi^2 = 4,54, p = 0,033$) в гломерулярных базальных мембранах. Из показателей MEST с полулуниями было связано наличие сегментарного гломерулосклероза ($\chi^2 = 13,31, p = 0,0003$), 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 ($\chi^2 = 5,36, p = 0,021$). 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 ($\chi^2 = 7,46, p = 0,006$), 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 IgAN 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., Katakuchi 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 Dialysis 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 Pathologyc 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.

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК [547.984+612/46]:577.175.444-08:616.839

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-170-178>

Поступила в редакцию 18.10.2017

Received 18.10.2017

Т. А. Митюкова¹, Т. А. Леонова², А. А. Сиваков³, С. Б. Кохан¹, О. Е. Полулях¹

¹*Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

²*Минский городской онкодиспансер, Минск, Республика Беларусь*

³*Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь*

СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЧЕ И КОРТИЗОЛА В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ СУПРЕССИВНУЮ ТИРОКСИНОТЕРАПИЮ

Аннотация. Известно, что при тиреотоксикозе и гипертиреозе могут происходить изменения в функционировании симпатoadренальной системы, однако вопрос о влиянии субклинического гипертиреоза на активность медиаторного и гормонального компонентов симпатoadренальной системы, а также на активность коркового слоя надпочечников до сих пор является предметом дискуссий. Пациенты с тиреоидным раком получают супрессивную терапию левотироксином по жизненным показаниям, поэтому этот вопрос является актуальным с медицинской точки зрения.

Цель работы – оценить содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы в зависимости от степени супрессии тиреотропного гормона и признаков формирующейся патологии сердечно-сосудистой системы (тахикардии, повышенного артериального давления), а также тону вегетативной нервной системы.

Обследовано 93 пациента с супрессированным уровнем тиреотропного гормона (ТТГ < 0,5 мЕ/л) и 50 человек контрольной группы. Показано, что пациенты отличаются от лиц группы контроля достоверным снижением уровня норметанефрина (метаболита норадrenalина) в моче. У пациентов с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы наблюдалось снижение уровней метанефрина и дофамина в моче по сравнению с таковыми у здоровых лиц с аналогичным тоном вегетативной нервной системы. У пациентов с суперсупрессией тиреотропного гормона (ТТГ < 0,1 мЕ/л) отмечалось достоверное снижение медианы уровня кортизола в крови по сравнению с контролем.

Полученные данные демонстрируют наличие компенсаторных механизмов баланса симпатoadренальной системы при субклиническом гипертиреозе, а также угрозу развития гипокортицизма при суперсупрессии уровня тиреотропного гормона (ТТГ < 0,1 мЕ/л).

Ключевые слова: супрессивная терапия тироксином, катехоламины, кортизол, симпатoadренальная система, субклинический гипертиреоз

Для цитирования: Содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов, получающих супрессивную тироксинотерапию / Т. А. Митюкова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 170–178. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-170-178>

T. A. Mityukova, T. A. Leonova, A. A. Sivakov, S. B. Kochan, O. E. Polulyach

¹*Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Minsk City Oncological Dispensary, Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus*

CONTENT OF CATECHOLAMINES IN THE URINE AND CORTISOL IN THE BLOOD OF PATIENTS RECEIVING SUPPRESSIVE TYROXINOTHERAPY

Abstract. It is known that with thyrotoxicosis and hyperthyroidism, changes in the functioning of the sympathoadrenal system can occur, but the question of the influence of subclinical hyperthyroidism on the activity of the mediator and hormonal component of the sympathoadrenal system, as well as the activity of the cortical layer of the adrenals, is still controversial. Patients with thyroid cancer receive suppressive therapy with levothyroxine according to vital indications, so this issue is topical from the medical point of view.

The aim of the study is to evaluate the catecholamine content in the urine and cortisol in the blood of patients with highly differentiated thyroid cancer depending on the degree of suppression of the thyroid-stimulating hormone and the signs of the developing cardiovascular pathology (tachycardia, high blood pressure) and the tone of the autonomic nervous system.

93 patients with a suppressed thyroid-stimulating hormone level (TTG < 0.5 mE/L) and 50 individuals of the control group were examined. It is shown that patients differ from the control group by a significant decrease in the level of normetanephrine (noradrenaline metabolite) in the urine. In patients with a predominance of the sympathetic tone of the

autonomic nervous system, there was a decrease in the levels of metanephrine and dopamine in the urine, as compared with healthy individuals with a similar tone of the autonomic nervous system. In patients with thyroid-stimulating hormone supersuppression (TTG < 0.1 mE/L), there was a significant decrease in the median of the cortisol level in the blood as compared to the control.

The obtained data demonstrate the presence of compensatory mechanisms of balance of the sympathoadrenal system in subclinical hyperthyroidism, as well as the threat of development of hypocorticism in supersuppression of the thyroid-stimulating hormone (TTG < 0.1 mE/L).

Keywords: suppressive therapy with thyroxine, catecholamines, cortisol, sympathoadrenal system, subclinical hyperthyroidism

For citation: Mityukova T. A., Leonova T. A., Sivakov A. A., Kochan S. B., Polulyach O. E. Content of catecholamines in the urine and cortisol in the blood of patients receiving suppressive thyroxinotherapy. *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. 170–178 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-170-178>

Введение. Симпатоадреналовая система (САС) играет важную роль в регуляции функций организма как в норме, так и при патологии. Мозговое вещество надпочечников является компонентом САС, продуцирующим катехоламины (КА), которые поступают в кровяное русло и регулируют деятельность сердца, тонус сосудов и обменные процессы. Адаптация организма к меняющимся условиям среды, включая стрессорные воздействия, достигается благодаря взаимодействию вегетативной нервной системы (ВНС), а именно ее симпатического и парасимпатического отделов, и нейрогуморальной регуляции, звеньями которой являются САС [1, 2], а также гормоны коркового слоя надпочечников. Глюкокортикоиды могут оказывать влияние на многие процессы, связанные с функционированием щитовидной железы: секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), образование и секрецию тироксина, превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), образование и катаболизм белков, связывающих и транспортирующих тиреоидные гормоны в крови. В целом глюкокортикоиды подавляют активность щитовидной железы [1, 2]. Известно, что гормоны щитовидной железы усиливают бета-адренэргические реакции путем увеличения количества рецепторов и повышения их чувствительности. Периферические проявления гипертиреоза сходны с гиперадренэргическим состоянием. Установлено, что гормоны коркового слоя надпочечников (кортизол и др.) препятствуют десинсетизации, которая может развиваться при интенсивной адренэргической стимуляции, т. е. играют синергичную роль при активации адренэргических процессов [1–3].

Основным гормоном мозгового вещества надпочечников является адреналин, тогда как норадреналин преимущественно служит нейромедиатором и образуется в симпатических нервных окончаниях как в ЦНС, так и на периферии; дофамин также является медиатором ЦНС и наряду с этим – предшественником для синтеза норадреналина и адреналина, а также медиатором паракринной регуляции в ряде периферических органов и тканей [1, 2].

Еще в работах 1970–1980-х годов было показано, что при тиреотоксикозе наблюдается повышение экскреции адреналина и снижение выделения норадреналина с мочой, и было высказано предположение о повышении тонуса гормонального и снижении тонуса медиаторного звена САС, что носит приспособительный характер [4, 5]. Дальнейшие исследования, посвященные влиянию тиреотоксикоза, показали снижение толерантности к физическим нагрузкам на фоне снижения активности симпатического отдела нервной системы и повышения адреномедулярного ответа на физическую нагрузку [6]. В целом состояние гипертиреоза характеризуется повышением чувствительности органов и тканей к симпатической стимуляции и к действию КА [1, 2]. Известно также, что при гипертиреозе нарастает влияние тиреоидных гормонов на деструкцию кортизола в печени, что может привести к надпочечниковой недостаточности [1, 2]. Однако при изучении variability сердечного ритма (ВСР) некоторые авторы указывают на повышение симпатического и снижение парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы при гипертиреозе [7–9]. Очевидно, что все эти вопросы до сих пор являются предметом дискуссий. Исходя из этого, представляется целесообразным оценить характер взаимодействия между САС, корковым веществом надпочечников и тиреоидным статусом у лиц, которые получают тироксинотерапию по жизненным показаниям. Состояние субклинического гипертиреоза характерно для пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (ВДРЦЖ), подвер-

гающимся супрессивной терапией левотироксином для снижения уровня ТТГ с целью предупреждения рецидивов и метастазов при тиреоидном раке [10].

Цель работы – оценить содержание катехоламинов в моче и кортизола в крови у пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы в зависимости от степени супрессии тиреотропного гормона и признаков формирующейся сердечно-сосудистой патологии (тахикардии, повышенного артериального давления), а также тонуса вегетативной нервной системы.

Материалы и методы исследования. В целевую группу пациентов (93 чел.) вошли лица, прооперированные по поводу ВДРЩЖ и получающие супрессивную терапию левотироксином не менее 10 лет, с достигнутым уровнем супрессии ТТГ ($<0,5$ мЕ/л). Средняя доза препарата (медиана и процентиля) составляла 2,4 [2,0–2,8] мкг/кг массы тела, средний возраст пациентов – 30,5 года (интервал 20–44 года), продолжительность лечения – в среднем 15 лет. Группа контроля (50 чел.) была аналогичной по возрастной структуре и антропометрическим характеристикам, но не имела отклонений от нормы по уровню гормонов тиреоидного статуса, а также симптомов тахикардии и повышенного артериального давления (АД). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД оценивали в состоянии покоя с использованием автоматического прибора Microlife (Швейцария).

Определение КА в моче проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС), как описано в работе [11], в разовой утренней порции мочи, результаты выражали в нг/мл и пересчитывали на мг креатинина. Общепринятые интервалы нормы для КА представлены в табл. 1. Наряду с методом ВЭЖХ для определения КА применяли метод иммуноферментного анализа (ИФА). Уровень ванилилминдальной кислоты (ВМК, конечный метаболит обмена адреналина) в моче определяли с использованием наборов ИФА фирмы DRG (США) (интервал нормы $<14,0$ мг/г креатинина), уровень метанефрина в плазме крови – с помощью ИФА-наборов фирмы DRG (США) (интервал нормы $<90,0$ пг/мл), уровень кортизола – с использованием ИФА-наборов («Хема», Россия; интервал нормы 138–690 нмоль/л), ТТГ и свободного тироксина (св. Т₄) – с помощью ИФА-наборов фирмы DRG (США) (интервал нормы для ТТГ – 0,39–6,16 мЕ/л, для св. Т₄ – 0,8–2,0 нг/дл) в сыворотке крови пациентов и лиц группы контроля. Для интерпретации полученных результатов привлекали данные кардиоинтервалографии ЭКГ, которая была проведена ранее у всех пациентов целевой группы ($n = 93$) и у лиц группы контроля ($n = 50$) [12]. Необходимо отметить, что при сборе мочи для определения КА число пациентов, которым были проведены анализы, составило 88 человек из всего состава обследуемых, а среди лиц контрольной группы – 32 чел., при определении уровня кортизола в сыворотке крови также имели место некоторые упущения. Фактическая численность обследованных групп по каждому из показателей отражена в табл. 2–5.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета SPSS (версия 12.0). Определяли основные статистические характеристики: среднюю арифметическую величину (\bar{X}), ошибку средней арифметической ($S_{\bar{x}}$), стандартное (среднеквадратичное) отклонение (SD), медиану (Me), нижние и верхние процентиля ([25–75]). В работе использовали непараметрические методы статистики, поскольку распределение изучаемых показателей было отлично от нор-

Т а б л и ц а 1. Интервалы нормы для содержания катехоламинов в моче у практически здоровых лиц (определение методом ВЭЖХ) [13]

Table 1. Intervals of the norm for the content of catecholamines in urine in practically healthy individuals (determination by high-performance liquid chromatography) [13]

Показатель	Норма	
	Катехоламины, мкг/сут	Катехоламины, мкг/мг креатинина в разовой порции мочи/нг/мг креатинина
Адреналин (эпинефрин)	0–27	0,001–0,044/(1–44)
Норадреналин	0–97	0,009–0,112/(9–112)
Дофамин	0–500	0,005–0,500/(5–500)
Метанефрин	0–300	0,005–0,300/(5–300)

мального. Достоверность отличий между группами по медианам и процентилям оценивали с помощью коэффициента Манна–Уитни, а достоверность различий между долями (процентами) – с использованием хи-квадрата.

Результаты и их обсуждение. Пациенты основной группы и практически здоровые лица были охарактеризованы по основным показателям тиреоидного статуса – уровням ТТГ и св. Т4. Лица группы контроля имели эутиреоидный статус (ТТГ = 1,50 [0,8–2,7] мЕ/л, св. Т4 = 1,31 [1,1–1,6] нг/дл), а пациенты – необходимый уровень супрессии ТТГ (<0,5 мЕ/л). Значения в группе пациентов составляли: ТТГ = 0,11 [0,05–0,40] мЕ/л, св. Т4 = 1,91 [1,6–2,4] нг/дл. У пациентов медиана уровня ТТГ была достоверно ниже, а св. Т4 достоверно выше, чем в контроле, что обусловлено приемом супрафизиологических доз левотироксина.

Учитывая, что концентрации КА в крови крайне нестабильны, поскольку нефрины быстро элиминируются под влиянием ферментов, а также выделяются с мочой, основной интерес представляли уровни аналитов в моче. Оценивали КА, отражающие функциональную активность мозгового слоя надпочечников и симпатической нервной системы – адреналина и продуктов его метаболизма – метанефрина и ванилилминдальной кислоты, уровень продукта метаболизма норадреналина – норметанефрина, а также концентрацию дофамина.

Показано, что средние уровни адреналина, метанефрина, дофамина и ВМК у пациентов с ВДРЩЖ не дают достоверных отличий от их содержания у лиц группы контроля (табл. 2). Выявлено достоверное снижение уровня норметанефрина – продукта метаболизма норадреналина в моче у пациентов целевой группы (табл. 2), что, по-видимому, свидетельствует о снижении активности норадренэргической стимуляции на фоне действия супрессивных доз левотироксина. Данный факт соответствует классическим представлениям о взаимодействии САС и тиреоидной системы, поскольку тиреоидные гормоны повышают чувствительность адренорецепторов к КА [1, 2]. Из литературы известно, что состояние выраженного гипертиреоза может сопровождаться снижением активности медиаторного звена САС [1].

Далее было проведено сопоставление уровней КА лиц контрольной группы и пациентов, имеющих суперсупрессию ТТГ. Как видно из представленных в табл. 3 данных, при суперсупрессии ТТГ (<0,1 мЕ/л) также отсутствовали отличия от группы контроля по большинству показателей, кроме норметанефрина. Уровень норметанефрина был существенно снижен у пациентов по сравнению с контролем, данный факт повторялся также и при выделении подгрупп пациентов с повышенной ЧСС и повышенным АД.

Представляло интерес оценить содержание КА в моче у пациентов с отклонениями в состоянии сердечно-сосудистой системы, т. е. при повышении ЧСС на фоне нормального АД (ЧСС > 80 уд/мин, $n = 29$) и при повышенном АД на фоне нормальной ЧСС (АД > 130/80 мм рт. ст., $n = 13$). На рисунке представлены медианы адреналина, метанефрина и дофамина в группе контроля и у пациентов с повышенной ЧСС и повышенным АД. При повышенном АД наблюдались достоверное снижение уровня метанефрина и тенденция к снижению дофамина в моче. Аналогичные тенденции отмечались и при повышенной ЧСС (см. рисунок), что, предпо-

Т а б л и ц а 2. Уровень катехоламинов и их метаболитов у лиц группы контроля и у пациентов целевой группы

Table 2. Level of catecholamines and their metabolites in the patients of the control group and the target group

Показатель	Группа контроля ($n = 32$)	Группа пациентов ($n = 88$)
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	2,3 [0,9–3,8]	2,0 [1,2–3,5]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	5,7 [4,1–9,1]	4,3 [3,4–6,8]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	12,8 [0–45,1]	2,0 [0,0–5,4]*
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,3 [6,6–8,5]	6,6 [5,7–8,5]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	102,7[85–123]	90,5[67–130]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	23,5 [18,6–25,5]	28,5 [18,8–29,5]

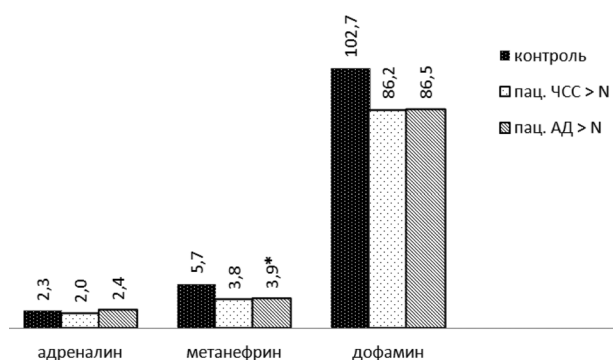
Примечание. * – достоверные отличия от группы контроля ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 3. Уровень катехоламинов и их метаболитов у лиц группы контроля и у пациентов целевой подгруппы с суперсупрессией ТТГ (<0,1 мЕ/л)

T a b l e 3. Level of catecholamines and their metabolites in the patients of the control group and the target subgroup with thyroid-stimulating hormone supersuppression (<0.1 mU/l)

Показатель	Группа контроля (n = 32)	Группа пациентов (n = 54)
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	2,3 [0,9–3,8]	2,4 [1,6–3,7]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	5,7 [4,1–9,1]	4,3 [2,8–6,9]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	12,8 [0,0–45,1]	1,2 [0,0–4,1]*
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,3 [6,6–8,5]	6,8 [6,0–8,1]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	102,7 [85–123]	90,5 [79–130]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	23,5 [18,6–25,5]	28,9 [17,9–30,5]

П р и м е ч а н и е. * – достоверные отличия от группы контроля ($p < 0,05$).



Медианы содержания катехоламинов в моче у лиц группы контроля, у пациентов с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС > 80 уд/мин) и у пациентов с повышенным артериальным давлением (АД_{сисст} > 130 мм рт. ст.). * – достоверные отличия ($p < 0,05$) между пациентами и лицами группы контроля

Medians of the catecholamine content in the urine of control patients, patients with an increased heart rate (heart rate > 80 beats per minute) and of patients with a high blood pressure (ADS > 130 mm Hg). * – significant differences ($p < 0,05$) between the patients and the persons of the control group

отмечали преобладание симпатического тонуса ВНС, а при значениях LF/HF < 0,8 – преобладание парасимпатического тонуса ВНС [14]. В группе контроля ($n = 32$) лица с преобладанием симпатического тонуса ВНС составляли 28 % (9 чел.), а с преобладанием парасимпатического – 34 % (11 чел.), остальные 38 % имели значение LF/HF в пределах 0,8–1,2, т. е. близкое к физиологической норме. В группе пациентов ($n = 88$) лица с преобладанием симпатического тонуса составляли 34 % ($n = 30$), а с преобладанием парасимпатического – 57 % ($n = 50$). Повышение доли лиц с парасимпатическим тонусом ВНС в группе пациентов по сравнению с контролем было статистически достоверным ($p < 0,05$).

Показано, что у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС отмечались достоверно более низкие значения метанефрина в моче (3,5 [2,7–4,1] нг/мг креатинина по сравнению с содержанием аналита у лиц контрольной группы 4,9 [4,1–6,2] при аналогичном тонусе ВНС, $p < 0,05$), а также достоверно более низкие значения дофамина (85,9 [60–107] по сравнению с 115,6 [101–126] в контроле). Эти данные, по-видимому, отражают компенсаторное снижение функциональной активности мозгового слоя надпочечников на фоне супрессивной терапии у пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС (табл. 4). Следует отметить, что в под-

жительно, указывает на снижение функциональной активности мозгового слоя надпочечников.

Полученные результаты имеют неоднозначный характер, поэтому для их интерпретации были привлечены собственные данные по ВСР, опубликованные ранее [12]. Как известно, низкочастотная составляющая спектра кардиоинтервалограммы (LF) отражает симпатическую активность, а высокочастотная (HF) – парасимпатическую, поэтому соотношение LF/HF рассматривается как критерий симпатовагусного баланса [14]. Медиана показателя симпатовагусного баланса LF/HF была близка к 1,0 как в группе контроля, так и в группе пациентов. По международному стандарту значение LF/HF, приближающееся к 1,0, принято за физиологическую норму [14].

Обследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от индивидуальных соотношений LF/HF. При значениях LF/HF > 1,2

Т а б л и ц а 4. Содержание катехоламинов в моче и крови и уровень ТТГ у лиц группы контроля и у пациентов с ВДРЦЖ в зависимости от тонуса ВНС

T a b l e 4. Content of catecholamines in the urine and the blood and the level of thyroid-stimulating hormone in the patients of the control group and in patients with highly differentiated thyroid cancer depending on the tone of the autonomic nervous system

Показатель	Преобладание симпатического тонуса ВНС (LF/HF > 1,2)	Преобладание парасимпатического тонуса ВНС (LF/HF < 0,8)
Контроль		
К-во обследуемых	<i>n</i> = 9	<i>n</i> = 11
ТТГ, мЕ/л в сыворотке крови	0,90 [0,6–2,2]	1,50 [0,7–4,2]
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	1,1 [0,5–4,2]	3,1 [1,2–3,8]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	4,9 [4,1–6,2]	7,1 [3,8–10,0]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	14,2 [0–45,2]	11,8 [0–43,9]
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	115,6 [101,1–125,6]	94,7 [56,3–102,7]
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	7,27 [6,1–7,9]	7,5 [6,6–8,5]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	24,8 [17,7–34,6]	27,6 [13,2–31,6]
Пациенты с ВДРЦЖ		
К-во обследуемых	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 50
ТТГ, мЕ/л в сыворотке крови	0,17 [0,03–0,45]	0,08 [0,01–0,40]
Адреналин, нг/мг креатинина в моче	1,7 [1,0–2,2]	1,9 [1,5–3,5]
Метанефрин, нг/мг креатинина в моче	3,5 [2,7–4,1]*	4,7 [3,4–6,8]
Норметанефрин, нг/мг креатинина в моче	2,6 [0,0–5,9]*	1,7 [0,0–5,0]*
Дофамин, нг/мг креатинина в моче	85,9 [60,0–106,9]*	89,3 [79,2–132,4]
ВМК, мкг/мг креатинина в моче	6,4 [5,4–6,6]	7,1 [6,4–8,5]
Метанефрин плазмы крови, пг/мл	22,3 [18,5–22,4]	29,7 [18,0–33,9]

Примечание. * – достоверные отличия ($p < 0,05$) между лицами группы контроля и пациентами с одинаковым тонусом ВНС.

группе пациентов с повышенным АД отмечалась наиболее выраженная симпатикотония, среднее значение LF/HF составляло 1,6 [1,2–1,8].

Для понимания полученных данных целесообразно обратиться к результатам обследования пациентов с ВДРЦЖ, проведенного более 10 лет тому назад, когда эти пациенты были в детском и подростковом возрасте и имели стаж лечения около 3 лет [15]. По данным Ж. А. Безлер [15], нормальный тип вегетативной реактивности у пациентов-детей встречался значительно реже (36,4 %) ($p < 0,05$), чем у здоровых (59,1 %), при этом у них преобладал асимпатикотонический тип (50,9 %) ($p < 0,05$). У большинства (58,2 %) пациентов-детей было выявлено недостаточное обеспечение ортостаза. При внутригрупповом анализе у пациентов с гипотиреозом чаще регистрировалось (54,5 %) избыточное обеспечение ортостаза, чем у детей в состоянии супрессии ТТГ и эутиреоза (29,5 %), у которых преобладало недостаточное вегетативное обеспечение (63,6 %). По мнению автора, низкий уровень функционирования симпатической нервной системы у детей, оперированных по поводу рака ЩЖ, связан с приемом повышенных доз тиреоидных гормонов, эффекты которых сходны с эффектами САС. В условиях даже незначительного избытка тиреоидных гормонов уменьшается потребность организма в симпатической регуляции, снижается тонус центров симпатической нервной системы и их периферические эффекты [15].

Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями Ж. А. Безлер [15], а также других авторов [5, 6], которые выявили снижение активности симпатической нервной системы и уровня норадреналина в плазме крови пациентов с субклиническим гипертиреозом как в покое, так и при физической нагрузке, а также снижение их толерантности к физической нагрузке. Наши результаты демонстрируют, что выраженная симпатикотония (LF/HF > 1,6) характерна только для пациентов с повышенным АД. Большинство пациентов с ВДРЦЖ (57 %) характеризуются преобладанием парасимпатического тонуса ВНС. У пациентов с преобладанием симпатического тонуса ВНС (LF/HF > 1,2) на фоне субклинического гипертиреоза развиваются компенсаторные эффекты, которые выражаются в подавлении адреномедулярной активности (снижение уровней метанефрина и дофамина в моче).

Т а б л и ц а 5. Уровень кортизола и доза левотироксина (L-T4) у пациентов целевой группы в зависимости от степени супрессии ТТГ и отклонений ЧСС и АД от нормы

Table 5. Cortisol level and a dose of levothyroxine (L-T4) in the patients of the target group depending on the suppression degree of thyroid-stimulating hormone and abnormalities of heart rate and blood pressure from normal

Группа	Кортизол, нмоль/л	Доза L-T4, мкг/кг
1. Контроль ($n = 44$)	409,9 [292,6–543,2]	
2. Пациенты все с ТТГ < 0,5 мЕ/л ($n = 73$)	292,7 [215,8–329,1]*	2,4 [2,0–2,8]
3. Пациенты с ТТГ < 0,1 мЕ/л ($n = 54$)	262,3 [199,3–306,7]* #	2,4 [2,0–2,7]
4. Пациенты с ТТГ = 0,1–0,5 мЕ/л ($n = 19$)	487,5 [425,2–629,2]	2,3 [1,9–2,8]
6. Пациенты с ЧСС > 80 уд/мин ($n = 29$)	424,4 [355,8–540,8]	2,4 [2,1–2,8]
7. Пациенты с АД > 130/85 мм рт. ст. ($n = 13$)	590,0 [515,0–689,2]*	1,9 [1,8–2,3]

Пр и м е ч а н и е. Достоверные отличия ($p < 0,05$): * – от контроля, # – между группами 3 и 4.

Данные по определению уровня кортизола в сыворотке крови пациентов с ВДРЦЖ приведены в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, у пациентов целевой группы отмечается достоверно более низкий уровень кортизола, чем в группе контроля. Сравнение двух подгрупп пациентов с различными уровнями супрессии ТТГ демонстрирует, что существенно сниженный уровень кортизола отмечается только в подгруппе суперсупрессии (ТТГ < 0,1 мЕ/л), а в подгруппе умеренной супрессии (ТТГ = 0,1–0,5 мЕ/л) уровень гормона не отличается от контроля. У лиц с суперсупрессией ТТГ выявлены единичные случаи снижения уровня гормона за пределы референтной границы нормы (<138 нмоль/л) – всего у 5 (9,3 %) человек. Интересно, что медианы доз тироксина в этих двух подгруппах являются сопоставимыми и не дают достоверных отличий (2,4 и 2,3 мкг/кг), что, по-видимому, указывает на повышенную чувствительность пациентов с суперсупрессией ТТГ к действию стандартных доз тироксина.

Подгруппа пациентов с АД > 130/85 мм рт. ст. характеризовалась достоверным повышением содержания кортизола в крови по сравнению с контролем (табл. 5). У 3 (23 %) из 13 пациентов значения кортизола выходили за пределы референтной нормы, превышающие 690 нмоль/л. Медиана дозы левотироксина у этих пациентов имела тенденцию к снижению по сравнению с таковой у лиц с нормальным давлением (1,9 по сравнению с 2,4 мкг/кг). По-видимому, повышение АД связано не столько с влиянием супрессивной терапии, сколько с индивидуальной предрасположенностью к артериальной гипертензии, что подтверждает и повышенный уровень кортизола.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с суперсупрессией уровня ТТГ (<0,1 мЕ/л) характеризуются достоверным снижением содержания кортизола в крови. Учитывая синергичное влияние тиреоидных гормонов и гормонов коры надпочечников на бета-адренорецепторы сердечно-сосудистой системы, выявленное нами снижение уровня кортизола у пациентов с повышенной чувствительностью к тироксинотерапии может рассматриваться как адаптивный механизм отрицательной обратной связи, направленный на предупреждение чрезмерной активации САС. С другой стороны, нарастание скорости распада кортизола под влиянием тиреоидных гормонов, описанное в литературе [1], угрожает развитием гипокортицизма у пациентов с ВДРЦЖ даже на фоне субклинического гипертиреоза, что требует поддержания уровня ТТГ в рамках целевых значений 0,3–0,5 мЕ/л, предусмотренных для мониторинга пациентов со стабильной ремиссией основного заболевания [16].

Заключение. Обобщая полученные данные, следует отметить, что у молодых пациентов с ВДРЦЖ, длительное время (более 10 лет) получающих супрессивную терапию левотироксином, в отличие от лиц группы контроля, отмечается достоверное снижение уровня норметанефрина в моче, что, по-видимому, свидетельствует о снижении активности симпатического звена нейромедиаторной регуляции на фоне субклинического гипертиреоза, который характеризуется повышением чувствительности органов и тканей к симпатической стимуляции и действию КА.

У пациентов с преобладанием симпатического тонуса вегетативной регуляции (LF/HF > 1,2) наблюдалось снижение уровней метанефрина и дофамина в моче по сравнению с таковыми у здо-

ровых лиц с аналогичным тонусом ВНС, что, по-видимому, служит механизмом компенсаторного баланса активности САС при субклиническом гипертиреозе.

У пациентов с суперсупрессией ТТГ (<0,1 мЕ/л) отмечалось достоверное снижение медианы уровня кортизола в крови по сравнению с контролем и единичные случаи (9,3 %) снижения уровня гормона за пределы нормы, что требует поддержания уровня ТТГ в рамках оптимальных целевых значений 0,3–0,5 мЕ/л при стабильной ремиссии основного заболевания. Достоверное нарастание уровня кортизола по сравнению с контролем наблюдалось только в подгруппе пациентов с повышенным АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М16-062 от 20.05.2016 г.

Acknowledgements. The work was supported by the grant of the Belarusian Republican Foundation for Basic Research no. M16-062 of May 20, 2016.

Список использованных источников

1. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл. – М. : Логосфера, 2008. – 1256 с.
2. Вегетативные расстройства : клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн [и др.] ; под ред. А. М. Вейна. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 749 с.
3. Джанашия, П. Х. Роль нейрогуморальной активации в патогенезе артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе / П. Х. Джанашия, Г. Б. Селиванова // Рос. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 34–39.
4. Губанова, Е. Ф. Некоторые показатели обмена катехоламинов у больных тиреотоксикозом и их изменения под влиянием лечения симпатолитиками (резерпином и исмелином) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ф. Губанова ; Ужгор. гос. ун-т. – Ужгород, 1972. – 19 с.
5. Левитан, А. М. Исследование некоторых сторон обмена катехоламинов у больных тиреотоксикозом при лечении ¹³¹I : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / А. М. Левитан ; Центр. науч.-исслед. рентгено-радиол. ин-т. – Л., 1980. – 22 с.
6. Cardiac and plasma catecholamine response to dynamic exercise in hyperthyroidism / H. Kitamura [et al.] // J. of Cardiology. – 1992. – Vol. 22, N 1. – P. 219–225.
7. Sympathovagal response to orthostatism in overt and subclinical hyperthyroidism / B. Goichot [et al.] // J. of Endocrinological Investigation. – 2004. – Vol. 27, N 4. – P. 348–352. DOI: 10.1007/bf03351060
8. Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: evidence from spectral analysis of heart rate variability / J.-L. Chen [et al.] // J. of Clinical Endocrinology. – 2006. – Vol. 64, N 6. – P. 611–616. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02514.x
9. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism / F. Galetta [et al.] // Biomedicine and Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 64, N 8. – P. 546–549. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.10.001
10. Biondi, B. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer / B. Biondi, D. S. Cooper // Thyroid. – 2010. – Vol. 20, N 2. – P. 135–146. DOI: 10.1089/thy.2009.0311
11. Определение катехоламинов в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием у пациентов, получающих супрессивную терапию левотироксином / Т. А. Митюкова [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 25-летию основания учреждения образования «Гомел. гос. мед. ун-т», Гомель, 5–6 нояб. 2015 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 668–671.
12. Сердечный ритм у пациентов при лечении супрессивными дозами левотироксина / Т. А. Леонова [и др.] // Вес. Нац. акад. Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016, № 3. – С. 65–73.
13. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство : в 2 т. / под ред. В. В. Долгова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т. 1. – 928 с.
14. Сидоренко, Г. И. Динамика резервов адаптации как ключ к объяснению прекондиционирования / Г. И. Сидоренко, А. В. Фролов // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 1. – С. 47–52.
15. Безлер, Ж. А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у детей, оперированных по поводу рака щитовидной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ж. А. Безлер ; Мин. гос. мед. ин-т. – Минск, 2000. – 20 с.
16. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований : сб. науч. ст. / Ю. И. Аверкин [и др.] ; под ред. О. С. Суконко, С. А. Красного. – Минск : Проф. издания, 2012. – Вып. 2. – 508 с.

References

1. Guyton A. C., Hall J. E. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006. 1116 p. (Russ. ed.: Gaiton A. K., Kholl Dzh. E. *Meditsinskaya fiziologiya*. Moscow, Logosfera Publ., 2008. 1256 p.
2. Vein A. M. (ed.) *Vegetative disorders: Clinic, diagnosis, treatment*. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2003. 749 p. (in Russian).
3. Dzhanashiya P. Kh., Selivanova G. B. The role of neurohumoral activation in the pathogenesis of arterial hypertension in hypothyroidism and thyrotoxicosis. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*, 2005, no. 5, pp. 34–39 (in Russian).

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 ¹³¹I*. 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 subclinical 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 Respublikanskoj nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduнародnym 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. *Vesti 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., Mashkevskii 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 Авирировна – 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).

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

УДК 616-006.441:616-073.756.8(476)
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198>

Поступила в редакцию 15.02.2018
Received 15.02.2018

С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко

*Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, агр. Лесной, Минский р-н, Республика Беларусь*

НОВЫЙ АЛГОРИТМ СТАДИРОВАНИЯ ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА

Аннотация. Проведено проспективное сравнительное исследование диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования (УЗИ), биопсии костного мозга и остеосцинтиграфии с новым безопасным методом диагностики – магнитно-резонансной томографией с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) всего тела при стадировании лимфом. Обследовано 158 взрослых пациентов, включая 68 человек с лимфомой Ходжкина и 90 с неходжкинской лимфомой. МРТ-ДВИ показала самую высокую эффективность при диагностике лимфатических поражений и поражения костного мозга. Впервые установлены показания для биопсии костного мозга у пациентов с лимфомой, которым выполнена МРТ-ДВИ всего тела. Разработан новый высокоэффективный и безопасный алгоритм стадирования лимфомы, включающий МРТ-ДВИ всего тела, УЗИ селезенки, биопсию костного мозга (по показаниям).

Разработанный алгоритм повышает точность стадирования лимфомы по отношению к КТ: без внутривенного контрастирования – на 23 %, с внутривенным контрастированием – на 17 %. Точность установления стадии составляет 98 %. При этом не используется рентгеновское и радиоизотопное излучение, не требуется внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, количество биопсий костного мозга сокращается на 72 %, стоимость обследования пациента снижается.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, стадирование, магнитно-резонансная томография, диффузионно-взвешенное исследование, рентгеновская компьютерная томография, ультразвуковое исследование, биопсия костного мозга, остеосцинтиграфия, алгоритм диагностики

Для цитирования: Хоружик, С. А. Новый алгоритм стадирования лимфомы на основе диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела / С. А. Хоружик, Э. А. Жаврид, Н. В. Сачивко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 179–198. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198>

S. A. Kharuzhyk, E. A. Zhavrid, N. V. Sachivko

N. N. Alexandrov National Cancer Center, agr. Lesnoy, Minsk region, Republic of Belarus

NEW ALGORITHM FOR LYMPHOMA STAGING BASED ON WHOLE BODY DIFFUSION-WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Abstract. A prospective comparative study of the diagnostic efficiency of X-ray computed tomography (CT), ultrasound (US), bone marrow biopsy, osteoscintigraphy and a new safe diagnostic method – whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI-DWI) in staging lymphoma was conducted. We examined 158 adults including 68 with Hodgkin lymphoma and 90 with non-Hodgkin lymphoma. MRI-DWI demonstrated the highest diagnostic efficiency of lymphoid and bone marrow lesions. For the first time, indications for bone marrow biopsy in patients with lymphoma who underwent whole body MRI-DWI were determined. A new highly effective and safe lymphoma staging algorithm has been developed, including whole body MRI-DWI, US of the spleen, bone marrow biopsy (by indications). The developed algorithm increases a lymphoma staging accuracy with respect to CT without intravenous contrast by 23 %, with respect to CT with intravenous contrast by 17 %. The staging accuracy was 98 %. At the same time, X-ray and radioisotope radiation is not used, intravenous administration of contrast agents and radioactive isotopes is not required, the number of bone marrow biopsies is reduced by 72 %, and a cost of patient examination is reduced.

Keywords: Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, staging, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, X-ray computed tomography, ultrasound, bone marrow biopsy, osteoscintigraphy, diagnostic algorithm

For citation: Kharuzhyk S. A., Zhavrid E. A., Sachivko N. V. New algorithm for lymphoma staging based on whole body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 179–198 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-179-198>

Введение. Лимфомы – группа злокачественных опухолей лимфатической системы, включающая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), которая характеризуется поражением лимфатических узлов (ЛУ) и экстралимфатических органов. Согласно классификации ВОЗ выделяют более 40 морфологических вариантов НХЛ и 5 вариантов ЛХ [1]. В Беларуси в 2016 г. зарегистрировано 792 новых случаев НХЛ и 259 случаев ЛХ. За период с 2007 по 2016 г. заболеваемость НХЛ увеличилась на 43,1 %. Один из пиков заболеваемости ЛХ у взрослых приходится на молодой возраст. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детей лимфомы находятся на третьем месте после лейкозов и опухолей центральной нервной системы [2]. В период беременности лимфомы и лейкоз, наряду с меланомой, раком молочной железы и раком шейки матки, встречаются наиболее часто [3].

Диагноз лимфомы в большинстве случаев устанавливают на основании эксцизионной биопсии периферического ЛУ. Сразу после этого наступает этап оценки распространенности опухолевого процесса (стадирования), для чего требуется обследование всего тела, поскольку поражения при лимфоме локализуются по одну или обе стороны от диафрагмы [4]. Стадия лимфомы оказывает прямое влияние на назначаемое лечение и прогноз. Согласно действующим национальным стандартам для стадирования лимфомы проводят комплексное обследование пациента, включающее рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) шеи, грудной, брюшной полости и таза, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, подвздошных и периферических ЛУ, биопсию костного мозга (КМ), по показаниям – остеосцинтиграфию (ОСГ) (далее – действующий алгоритм стадирования лимфом) [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет в онкологии существенные преимущества. Как и при УЗИ, при МРТ не используется ионизирующее излучение, но метод МРТ является менее операторозависимым, поскольку сканирование осуществляется в стандартных плоскостях [6, 7]. МРТ обладает лучшей контрастной разрешающей способностью, чем КТ [7, 8], и значительно более высокой эффективностью при диагностике поражения КМ [9, 10]. Недавнее внедрение в клиническую практику методики диффузионно-взвешенной МРТ (диффузионно-взвешенного исследования, ДВИ) позволяет надеяться на дальнейшее повышение диагностической эффективности МРТ. Методика ДВИ основана на оценке плотности расположения клеток в органах и тканях. Мембраны клеток являются основным препятствием для свободной диффузии молекул воды. При увеличении плотности расположения клеток сужаются межклеточные пространства, что приводит к ограничению диффузии молекул воды и проявляется на ДВИ-изображениях повышением сигнала [11]. Поскольку лимфомы относятся к гиперцеллюлярным опухолям, очаги поражения имеют высокий сигнал на темном фоне окружающих нормальных тканей и хорошо визуализируются. Важным преимуществом методики ДВИ является количественная оценка степени диффузии с помощью измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [12]. При проведении МРТ-ДВИ всего тела не требуется специальной подготовки пациента и внутривенного введения контрастного вещества. Ранее нами показана более высокая эффективность МРТ-ДВИ при стадировании лимфом по сравнению с КТ [13], а также повышение эффективности диагностики поражения КМ при использовании ДВИ [14].

Цель настоящего исследования – сравнить диагностическую эффективность МРТ-ДВИ и действующего алгоритма стадирования лимфомы, включающего проведение компьютерной томографии, ультразвукового исследования, биопсии костного мозга, остеосцинтиграфии (по показаниям), и на основе этого предложить новый нерадиационный алгоритм.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование были включены пациенты с морфологически верифицированной ЛХ или НХЛ, которые в 2012–2017 гг. проходили обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. До начала лечения проводили предусмотренный национальными стандартами комплекс обследований: КТ шеи, грудной, брюшной полости и таза, УЗИ брюшной полости, подвздошных и периферических ЛУ, биопсию КМ (одностороннюю трепанобиопсию задней верхней ости крыла подвздошной кости с цитологическим (мазки-отпечатки) и гистологическим исследованием, при НХЛ – с исследованием миелограммы), при болях в костях – ОСГ [5]. Дополнительно к этому выполняли МРТ-ДВИ шеи, грудной, брюшной полости и таза.

Для проведения КТ использовали сканеры SOMATOM Definition AS («Сименс», Германия), Discovery CT750 HD, Optima CT660 («Дженерал Электрик», США). Толщина реконструированных срезов составляла 5 мм. УЗИ выполняли на сканерах Pro Focus (BK Medical, Дания), HI VISION Preirus (Hitachi, Япония). Использовали стандартный В-режим, цветное доплеровское картирование и режим энергетического доплера. ОСГ проводили на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах e.cam Signature («Сименс», Германия), Discovery NM/CT 670 («Дженерал Электрик», США). МРТ-ДВИ проводили на сканере Optima 450w («Дженерал Электрик», США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, используя встроенную катушку для тела. Положение пациента при сканировании – лежа на спине, руки вдоль туловища. Уровень сканирования – от основания черепа до средней трети бедер. Используемые импульсные последовательности и их основные технические параметры представлены в табл. 1. T1-взвешенные изображения (ВИ) и STIR (Short Inversion Time Inversion Recovery) получали в коронарной плоскости, ДВИ и FIESTA (Fast Imaging Employing Steady State Acquisition) – в трансверсальной плоскости. Положение, количество, толщина срезов, расстояние между ними, поле обзора серий T1-ВИ и STIR соответствовали друг другу, как и в сериях ДВИ и FIESTA. Время сканирования в зависимости от роста пациента составляло 34–40 мин, из них ДВИ – 18–23 мин. У 37 пациентов проведено дополнительное сканирование легких с помощью серии T2-ВИ с респираторным триггером, что увеличивало общее время сканирования на 3–5 мин. С помощью программного обеспечения рабочей станции Advantage Workstation 4.5 («Дженерал Электрик», США) выполняли постобработку изображений:

серии T1-ВИ и STIR, полученные в коронарной плоскости на двух уровнях, объединяли в серии коронарных изображений всего тела с помощью программы Pasting;

серии ДВИ, полученные в трансверсальной плоскости на 5–6 уровнях, объединяли с помощью программы MR AutoBind, в результате чего получали две серии трансверсальных изображений всего тела – с факторами диффузии $b\ 0\ \text{с/мм}^2$ (ДВИ b_0) и $b\ 800\ \text{с/мм}^2$ (ДВИ b_{800});

из серий ДВИ b_0 и ДВИ b_{800} с помощью программы FuncTool строили серию карт ИКД всего тела;

серии FIESTA объединяли в серию трансверсальных изображений всего тела с помощью программы MR AutoBind.

Изображения ДВИ просматривали синхронно с изображениями FIESTA, которые выполняли функцию анатомической корреляции, подобно тому, как изображения позитронной эмиссионной

Т а б л и ц а 1. Импульсные последовательности и технические параметры сканирования при МРТ-ДВИ всего тела

Table 1. Pulse sequences and technical parameters of scanning with MRI-DWI of the whole body

Параметр	Импульсная последовательность			
	T1-ВИ	STIR	ДВИ	FIESTA
Плоскость	Коронарная		Трансверсальная	
TR/TE/TI, мс	534/8,5/-	3400/33/145	4000/67/180	4,4/2/200
Фактор диффузии b , с/мм^2	–	–	0 и 800	–
Полоса пропускания, кГц	41,7	62,5	250	62,5
Подавление жира	Нет	Да	Да	Да
Толщина/расстояние между срезами, мм	7/2	7/2	5/1	5/1
Количество срезов в уровне сканирования	26	26	28–42	28–42
Количество уровней сканирования	2	2	5–6	5–6
Поле обзора, мм^2	500×500	500×500	480×432	480×432
Матрица	384×192	320×224	80×128	224×320
Число повторений	3	2	6	1
Длительность сканирования уровня, мин:с	2:38	3:24	3:20–5:00	0:41–0:61
Общая длительность сканирования, мин:с	5:16	6:48	18:20–23:20	3:45–4:46

Примечание. TR – время повторения, TE – время эха, TI – время инверсии.

томографии (ПЭТ) просматривают синхронно с изображениями КТ. Для быстрой визуальной оценки серию ДВИ b800 всего тела представляли в формате трехмерной проекции максимальной интенсивности в оригинальной и инвертированной шкале серого цвета [15]. В последнем случае изображения становятся ПЭТ-подобными (рис. 1). Создавали серию ротационных проекций максимальной интенсивности ДВИ b800 в коронарной плоскости.

Исследования МРТ-ДВИ, КТ и УЗИ интерпретировали разные врачи независимо друг от друга, без знания результатов других методов лучевой диагностики. При КТ и МРТ-ДВИ оценивали 17 групп лимфатических поражений (Вальдейерово кольцо (небные, трубные, глоточная и язычная миндалины), шейные ЛУ справа (шейные, надключичные, затылочные, предушные), шейные слева, подключичные справа, подключичные слева, подмышечные и грудные справа, подмышечные и грудные слева, средостения, корня правого легкого, корня левого легкого, грудной стенки (внутренние маммарные (парастернальные), задние межреберные, паравертебральные, диафрагмальные – передние (преперикардальные), средние, задние (ретрокуральные)), брыжеечные (чревные, ворот печени, ворот селезенки, верхние брыжеечные, нижние брыжеечные), параортальные (верхние и нижние забрюшинные), тазовые справа (общие, наружные, внутренние подвздошные, obturatorные, перивисцеральные), тазовые слева, пахово-бедренные справа, пахово-бедренные слева) и 4 групп органов (селезенка, КМ, легкие, другие органы). При УЗИ оценивали 12 доступных визуализации групп ЛУ (Вальдейерово кольцо, ЛУ средостения, корней легких, грудной стенки не доступны визуализации), селезенку и другие доступные визуализации органы.

Использовали следующие критерии диагностики поражений. При КТ и МРТ-ДВИ ЛУ размером более 1 см по короткой оси считали увеличенными и пораженными, кроме ЛУ с выраженной зоной жировых ворот и тонкой паренхимой [13, 16, 17]. На изображениях ДВИ b800 ЛУ имеют высокий сигнал на фоне низкого сигнала окружающих нормальных тканей и хорошо визуализируются. В некоторых анатомических зонах качество ДВИ-изображений может быть снижено вследствие артефактов. В этом случае оценивали другие серии изображений, например надподключичные ЛУ – на T1-ВИ и STIR в коронарной плоскости. Для пораженных ЛУ характерно ограничение МР-диффузии, т. е. повышенный сигнал на ДВИ b800 и сниженный (ниже окружающих мышц) на картах ИКД. Сигнал пораженных ЛУ средостения и корней легких на картах ИКД может быть недостаточно снижен вследствие передаточной пульсации крупных сосудов.

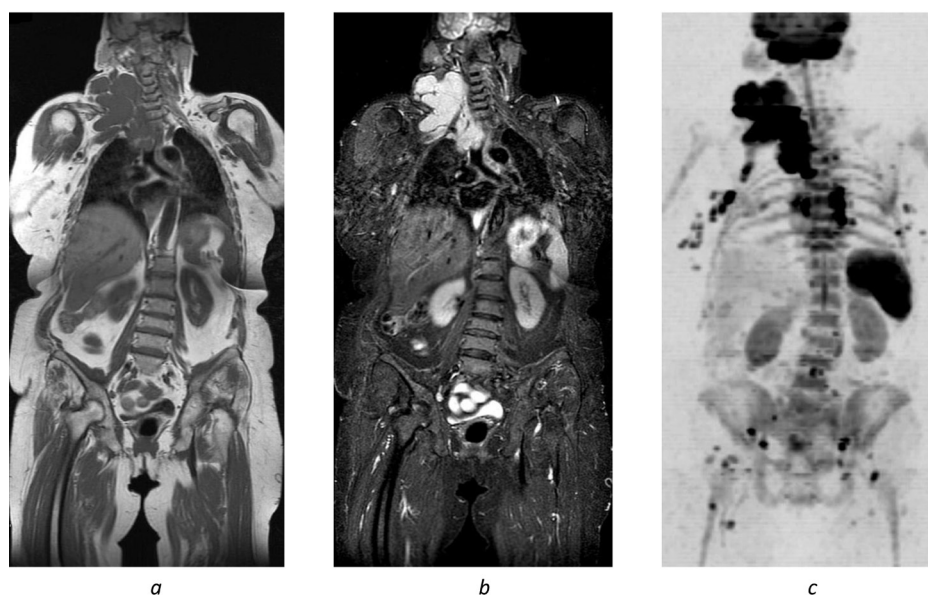


Рис. 1. МРТ-ДВИ всего тела пациентки с ЛХ с поражением лимфоузлов шеи, подмышечных, средостения, подвздошных и паховых: *a* – T1-ВИ, *b* – STIR, *c* – ДВИ b800 в инвертированной шкале серого цвета

Fig. 1. Whole body MRI-DWI of a patient with Hodgkin's lymphoma with involvement of neck, axillary, mediastinal, iliac and inguinal lymph nodes: *a* – T1-WI, *b* – STIR, *c* – DWI b800 in inverted gray scale

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 доплерографии.

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 доплерографии. 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 T1-ВИ и картах ИКД. Некоторые органы (головной и спинной мозг, периферические нервы, слюнные железы, небные 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 T1-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 T1-ВИ диффузно или очагово снижена, но остается выше окружающих мышц: наличие на T1-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 (*κ*). Значение *κ* 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 $44,9 \pm 17,3$ 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

Table 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	$32,4 \pm 11,4$ (18–71)	$54,4 \pm 14,7$ (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-лимфообластная – 1, Т-клеточная ангиоиммунобластная – 1 Индолентные НХЛ: фолликулярная G 1-2 – 6, мелкоклеточная лимфоцитарная – 6, из клеток маргинальной зоны – 3, МАЛТ-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

Table 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

Примечание. 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 – $p < 0,0001$.

Результаты 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

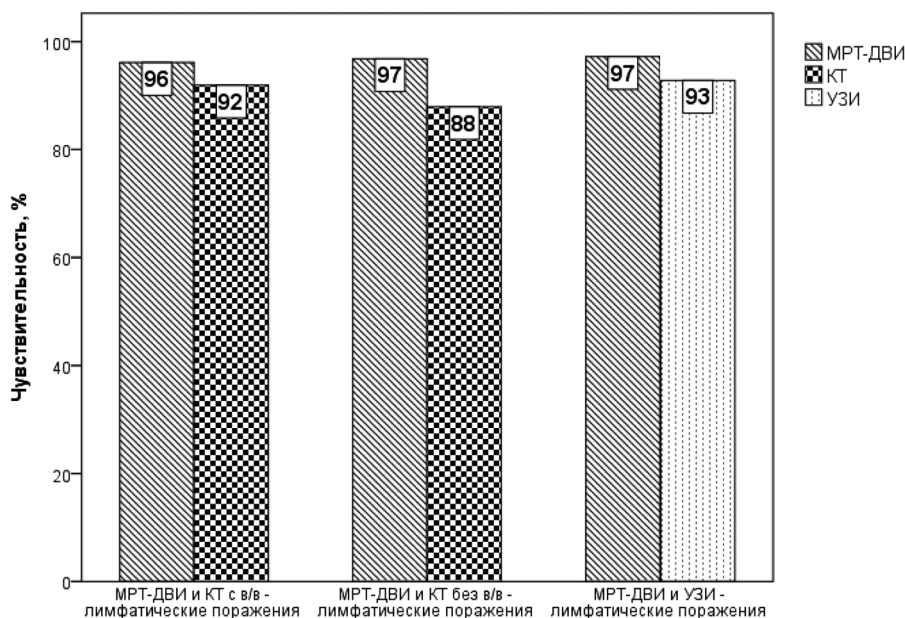


Рис. 2. Сравнение чувствительности МРТ-ДВИ, КТ с в/в контрастированием, КТ без в/в контрастирования и УЗИ при диагностике лимфатических поражений. Сравнение МРТ и КТ проведено по 17 группам поражений, МРТ и УЗИ – по 12 группам, доступным визуализации при УЗИ

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

Table 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

Table 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 $3,6 \pm 3,1$ см), невыявленных – от 0,7 до 1,3 см (в среднем $1,2 \pm 0,5$ 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

Table 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

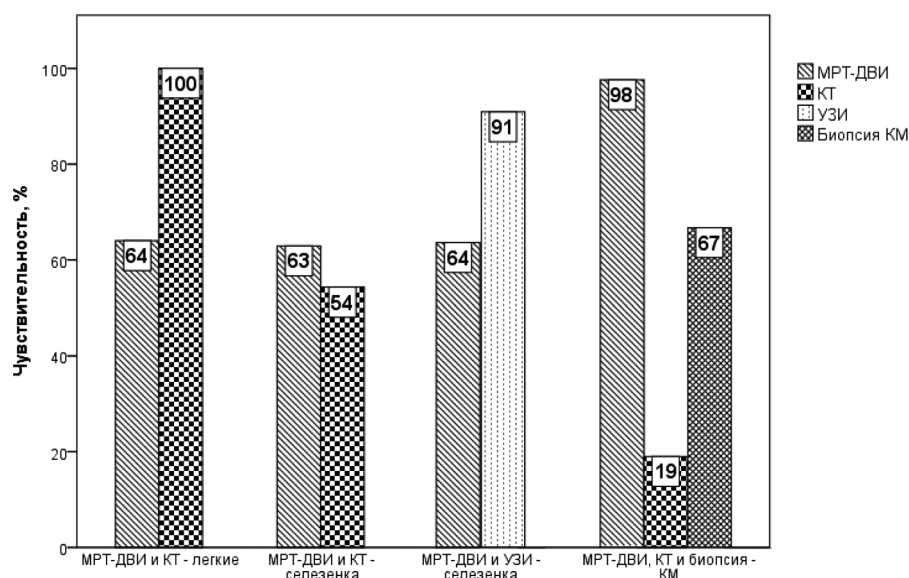


Рис. 3. Сравнение чувствительности МРТ-ДВИ, КТ, УЗИ и биопсии костного мозга при диагностике поражения легких, селезенки и костного мозга

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

Table 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

Примечание. 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

Table 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

Table 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

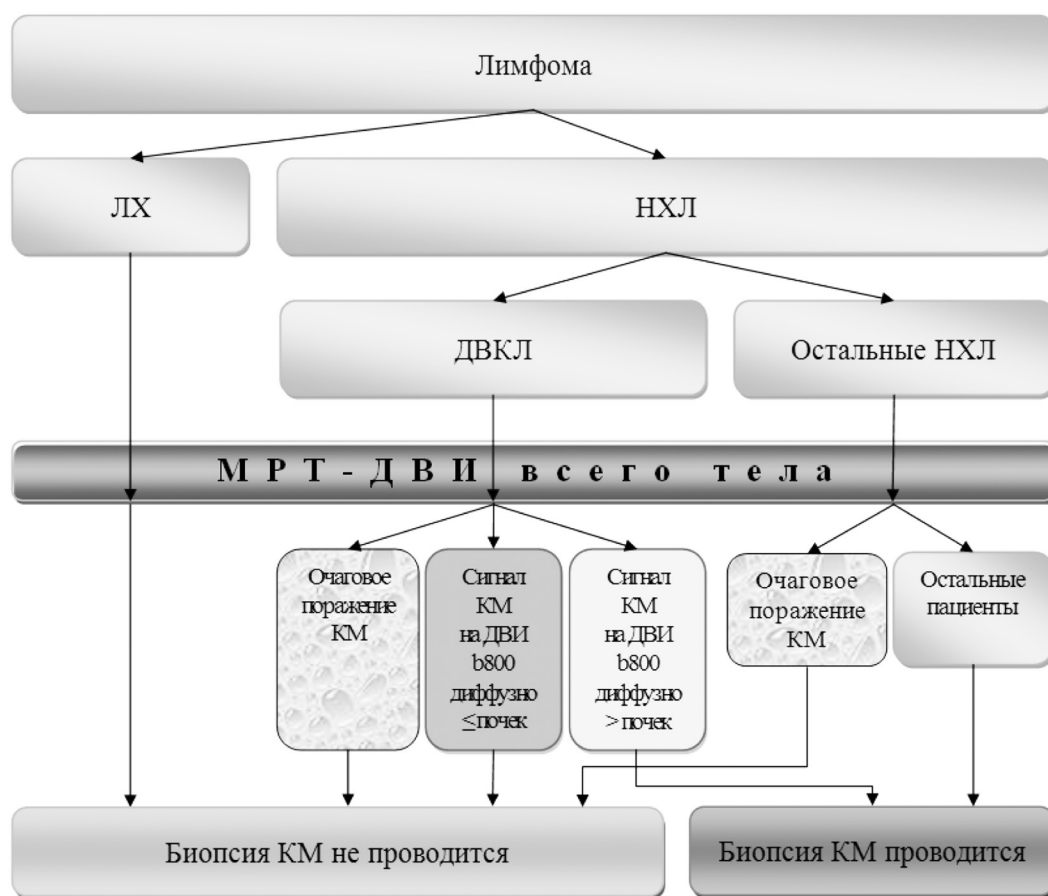


Рис. 4. Схема определения показаний к проведению биопсии костного мозга при лимфоме
 Fig. 4. Scheme for the determination of indications for bone marrow biopsy in lymphoma

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

Т 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 (κ 0,656), причем более высокая у пациентов, которым КТ выполнена с в/в контрастированием (κ 0,727), чем без него (κ 0,619). Степень согласия стадий, установленных по данным МРТ-ДВИ, действующего и нового алгоритмов со стандартом диагностики, отличная – κ 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 обследования, 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

стандартамі [5], а такжэ метод сярэня – МРТ-ДВІ ўсяго тэла. Даннае ісьледаваньне яўляецца самым крупным з апублікаваных па лісьу абсьледаваных пацыентаў с лімфамой пры сярэняні дыягнастычнась эфэктывнась МРТ-ДВІ і КТ. Палучэны ўбедітэльныя данныя ў палзьу прэімуьства мэтада МРТ-ДВІ пэред КТ, УЗІ і біопсьіей КМ пры дыягнастыке лімфатычэськых і органньх паражэньі. МРТ-ДВІ яўляецца найбалеэ эфэктывным мэтадом дыягнастыкі лімфатычэськых паражэньі (чувствітэльнась 96,4 %) па сярэняніу с КТ с в/в кантраьтываньіем, КТ бэз в/в кантраьтываньіа і УЗІ ($p < 0,025$). Чувствітэльнась МРТ-ДВІ пры дыягнастыке паражэньіа КМ саставіла 97,6 %, ў тэ вакмьа як біопсьіа – 66,7 % ($p < 0,001$), КТ – 19,0 % ($p = 0,0000$). Ваьно адмэтывтэ, чтэ паложывтэльный рэзуьтат біопсьіа КМ ныв адном случае ныв павльіаь на стадыю лімфамы і такывку лэчэньіа пацыента. Вмьстэ с тэм пры паражэньіа селэзэнькы чувствітэльнась УЗІ оьаьалась высье, чэм МРТ-ДВІ, саставыв 90,9 і 63,6 % ссоотвэтствэньно ($p < 0,004$). Пры паражэньіа лэькых чувствітэльнась КТ і МРТ-ДВІ саставыв 100,0 і 64,0 % ссоотвэтствэньно ($p < 0,003$). Пэрспекывным дльа павьысьіньіа эфэктывнась дыягнастыкі паражэньіа лэькых яўляецца ісьпользаваньіе Т2-ВІ с рэспывраторньым тывггэром.

А. Valbo-Mussetto с соавт. [25], абсьледавав 41 пацыента с лімфамой, пказавыв, чтэ пры КТ с в/в кантраьтываньіем нывэрньа стадыа устанавьлэна ў 29 % случаев, ў тэ вакмьа як пры МРТ-ДВІ правльіньа стадыа устанавьлэна у всьх пацыентав. В 9 (75 %) з 12 случаев нывэрньа стадыа пры КТ бльа сьвязана с гиподыагнастыкой паражэньіа КМ, чтэ ссоотвэтствэньт нашым данньым – стадыа пры КТ па отьносьіньіу к МРТ-ДВІ занывьжэна ў рэзуьтатэ гиподыагнастыкі паражэньіа КМ ў 21 (78 %) з 27 случаев занывьжэньіа стадыа. На основаньі палучэньных данньых А. Valbo-Mussetto с соавт. закьлючавыв, чтэ МРТ-ДВІ можэть бьыть ісьпользавана вмьстэ КТ с в/в кантраьтываньіем пры стадырваньіем лімфом.

Т. С. Квее с соавт. [16], абсьледавав 108 пацыентав с лімфамой, пдтвэрьжають, чтэ паражэньіе КМ яўляецца найбалеэ частой прывчывной правльіньо устанавьлэньной пры МРТ-ДВІ балеэ высьокой стадыа по отьносьіньіу к КТ с в/в кантраьтываньіем – ў 12 (67 %) з 18 случаев. Частота вэрноьо павьысьіньіа стадыа пры МРТ-ДВІ саставывла 17 % (18/108), чтэ змьенывло лэчэньіе у 4 % (4/108) пацыентав. Случаев вэрноьо понывьжэньіа стадыа пры МРТ-ДВІ ныв бльо. Вмьстэ с тэм МРТ-ДВІ ошыбочно завьысьіла стадыю по отьносьіньіу к КТ у 6 % пацыентав, ошыбочно занывьжыла – такьже у 6 %. В нашэм ісьледаваньі МРТ-ДВІ ўсьоьо тэла вэрно змьенывла стадыю лімфамы по отьносьіньіу к КТ с в/в кантраьтываньіем у 17 % пацыентав, КТ бэз в/в кантраьтываньіа – у 23 %, пры этэм у 5 % пацыентав этэ павльіаь на лэчэньіе.

Ваьно адмэтывтэ, чтэ вльіаньіе стадыа лімфамы на лэчэньіе опрэдэляють ісьходьа з соврэмэньноьо уровньа знаньіь, ссоьласно которму лэчэньіе пры ранньх (I, II) стадыаьх ныв отьлывчэьтэсь, как і лэчэньіе пры распрэотранэньных (III, IV) стадыаьх. **Вмьстэ с тэм актуальэнь вэпрэс о дольговрэмэньных эфэктываьх хывіотерапыва і лучевэьо тэрапыва, а слэдоватэльно, і о прэімуьствэнь ісьпользаваньіа пэрьвоьо іьі втормуьо мэтада лэчэньіа пры ранньх стадыаьх лімфамы. Оьжывдаецьа павльіньіе органотропньых лэькарствэньных срьдствэ, вьывду чэьо паражэньіе тэьо іьі оьноьо органа можэть оьаьазать сущэствэньное вльіаньіе на лэчэньіе пацыентав с IV стадыей. Пээтэьму тэчньа дыагнастыка всьх лімфатычэськых і органньх паражэньіа і правльіньоье устанавьлэньіе стадыа лімфамы важньы в настэьщэье вакмьа і ссоьхраньт сьвоьоье важньоьтэ в будуьщэм. В этэьоьй сьвязыв сущэствэньным яўляецьа палучэньное намыв змьенывньіе стадыа лімфамы пры МРТ-ДВІ ўсьоьоьо тэла по отьносьіньіу к КТ у каьждоьо пьятэьо (21 %) пацыента і устанавьлэньіе правльіньоьй стадыа пры ісьпользаваньіем новэьоьо альгорывтма на основэ МРТ-ДВІ у 98 % пацыентав. Новьыьй альгорывт стадырваньіа лімфамы ныв вькьлючавэть КТ, чтэ полньоьтэью усьтывняэть рывськы, сьвязанньы с рэньтгэньовськым облучэньіем і в/в вьведэньіем кантраьтньых вэщэств. По отьносьіньіу к дэьствывуюьщэьму альгорывтму оььём УЗІ ссоькрэщэьтэсь до ісьледаваньіа селэзэнькы. Необходывмо адмэтывтэ, чтэ, ссоьласно мьеьдунарьодньым рэькомэньдаьціам, УЗІ пэрьфэрьрывчэськых лімфэьузлов ныв вьходывтэ в прэьграммьу обсьледаваньіа пацыента с лімфамой [26, 27]. Ссоьласно Россывьскым клывнывчэськым рэькомэньдаьціам по дыагнастыке і лэчэньіу лімфэьопрывлывратывньых заболэваньіаь УЗІ лімфэьузлов і органов брьоьшньоьй полэьстыв можэть ісьпользаватьсья дльа кантыврэля за лэчэньіем [28]. Новьыьй альгорывт прэьдусмэтьрывваэть пэрьведэньіе біопсьіа крьла пдвэьздэьоьнньоьй костыв по устанавьлэньным пказаньіам. Колывчэьство біопсьіаь КМ ссоькрэщэьтэсь на 72 %, чтэ сньывьжэьтэть рывськы, сьвязанньы с этэьоьй іньтэрьвенывонньоьнньоьй прэьцэьдуьрой.**

Н. 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 завершеного 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. Сукошко. – 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. Сукошко, 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. Nieuwstein [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. *Ukrains'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 Cauwenbergh 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., Zsiros 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., Daldrop-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-Musetto 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., Mendeleva 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

Хоруижик 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 Владимирована – 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. Терпинская¹, А. В. Осипов², С. Б. Кондрашова¹, В. С. Улащик¹, Ю. Н. Уткин²

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Институт 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 (nAChR) в регуляции окислительно-восстановительного баланса по-разному проявляется в различных условиях культивирования. В бессывороточной среде ингибитор nAChR альфа-кобратороксин противодействует окислительному стрессу, повышая активность супероксиддисмутазы и каталазы, уровень восстановленного глутатиона и снижая концентрацию малонового диальдегида.

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

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

T. I. Terpinskaya¹, A. V. Osipov², S. B. Kondrashova¹, V. S. Ulashchik¹, Y. N. Utkin²

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Shemyakin-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 nAChR 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., Ulashchik 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 реакционно-способные 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 $\alpha 7$ -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 $\alpha 7$ -субъединиц [6, 10]. Поэтому для блокирования нАХР в нашем исследовании использован α -кобратоксин (α -кт) – антагонист гомопентамерных нейронных нАХР, включающих $\alpha 7$ - $\alpha 10$ субъединицы [11]. Ранее в работах [12, 13] было обнаружено, что клетки глиомы С6 экспрессируют нАХР $\alpha 7$ -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 X-100, сульфат железа (FeSO_4), азид натрия (AppliChem, Германия), дигидрокверцетин (Sigma, Индия), HCl («Беллехимкомплект», Беларусь), трилон Б, молибдат аммония, перекись водорода, калий фосфорнокислый однозамещенный (K_2HPO_4), калий фосфорнокислый двухзамещенный ($\text{KH}_2\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), янтарная кислота («Пять океанов», Беларусь), хлороформ («Экос-1», Россия), метанол (Honeywell, США), ЭДТА (Roth, Германия), 0,9 % NaCl («Несвижский завод медикаментов», 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: DMEM 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-НСl, 150 мМ NaCl, 1 мМ Na_2 ЭДТА; 1 мМ ЭГТА, 1 % Тритона, 2,5 мМ пиродифосфата натрия, 1 мМ β -глицерофосфата, 4 % ингибитора протеаз и 1 % фенилметилсульфонилфторида. В лизатах клеток определяли активность каталазы – согласно методике [15], активность супероксид-дисмутазы (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- κ B и увеличением соотношения Вах/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].

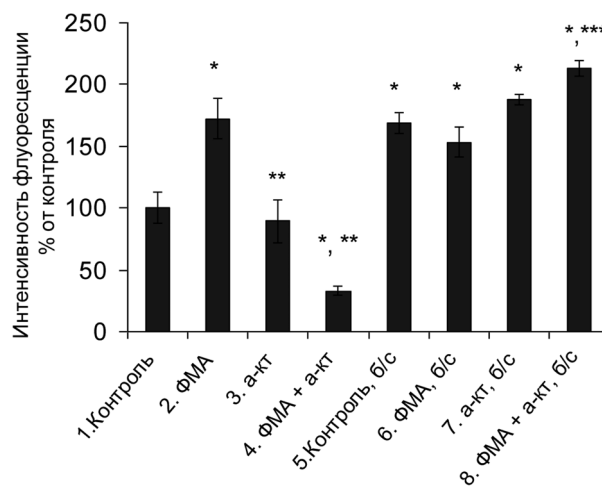


Рис. 1. Влияние форболмирилатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α -кт) (б/с – бессывороточная среда) на концентрацию митохондриального супероксида в клетках глиомы С6 (по интенсивности флуоресценции MitoSOX Red). * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем (серия 1), ** – $p < 0,05$ при сравнении с серией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

Fig. 1. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α -ct) (b/c – 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

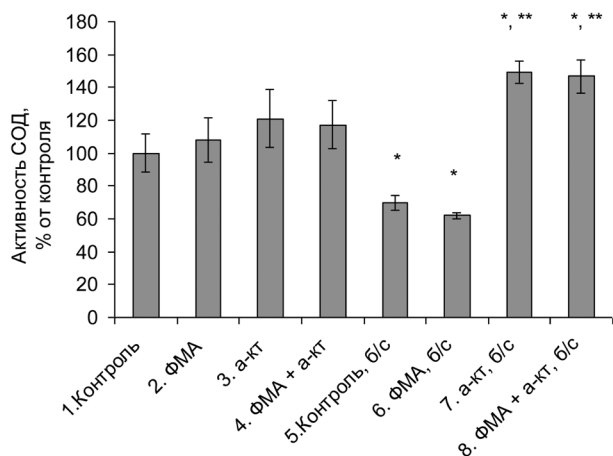


Рис. 2. Влияние форболмириастатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α -кт) (б/с – бессывороточная среда) на активность супероксиддисмутазы (СОД) в клетках глиомы С6. * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем (серия 1), ** – $p < 0,05$ при сравнении с серией 5

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

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

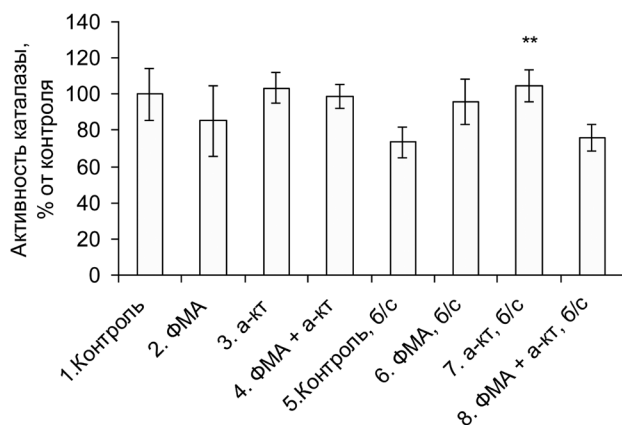


Рис. 3. Влияние форболмириастатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α -кт) (б/с – бессывороточная среда) на активность каталазы в клетках глиомы С6. ** – $p < 0,05$ при сравнении с серией 5

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

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 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).

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 ферментов, включая ферменты пентозофосфатного пути, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, 6-фосфоглюконатдегидрогеназу, оксалоацетат-декарбоксилирующую малатдегидрогеназу, НАДФ+-изоционат-дегидрогеназу [27].

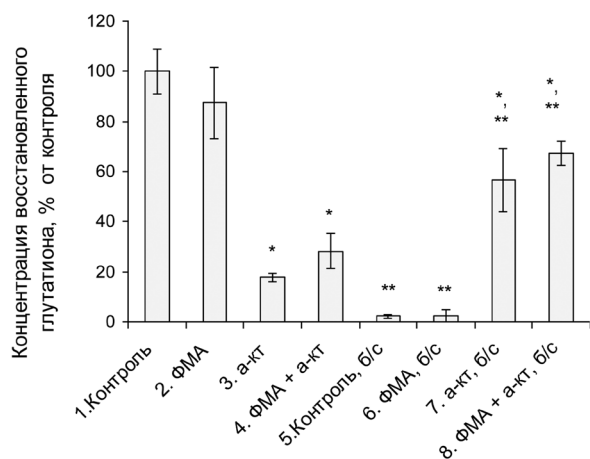


Рис. 4. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α -кт) (б/с – бессывороточная среда) на уровень восстановленного глутатиона в клетках глиомы С6. * – $p < 0,05$ при сравнении с серией 1; ** – $p < 0,05$ при сравнении с серией 5

Fig. 4. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α -ct (б/c – 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

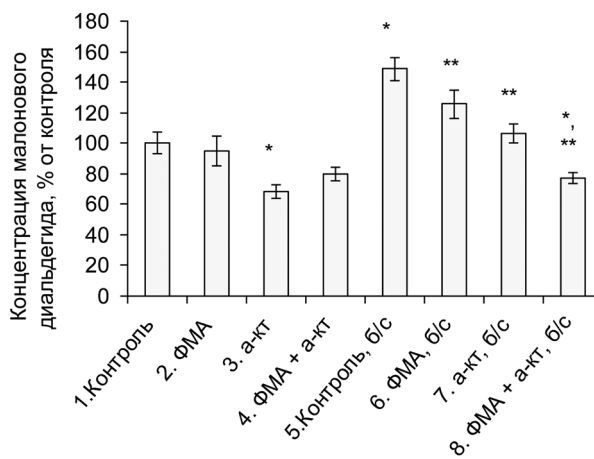


Рис. 5. Влияние форболмиристатацетата (ФМА) и альфа-кобротоксина (α -кт) (б/с – бессывороточная среда) на уровень малонового диальдегида в клетках глиомы С6. * – $p < 0,05$ при сравнении с серией 1; ** – $p < 0,05$ при сравнении с серией 5

Fig. 5. Influence of phorbol myristate acetate (ФМА) and alpha-cobratoxin (α - ct (б/c – 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.

Заклучение. Установлено, что вовлеченность nAChR в регуляцию окислительно-восстановительного баланса клеток глиомы C6 проявляется в их влиянии на генерацию митохондриального супероксида, активность антиоксидантных систем и уровень окислительного повреждения клеточных структур. Роль nAChR определяется наличием сывороточных факторов и условиями культивирования. В бессывороточной среде ингибитор nAChR альфа-кобротоксин 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 M16P-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 channels gated by acetylcholine 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 $\alpha 7$ -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 $\alpha 7$ 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. Niranjana, R. Melatonin attenuated mediators of neuroinflammation and alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor mRNA expression in lipopolysaccharide (LPS) stimulated rat astrocytoma cells, C6 / R. Niranjana, 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'-дителибиона (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 Ca 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., Shoshitari 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 channels gated by acetylcholine 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 $\alpha 7$ -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., Korojev 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 $\alpha 7$ 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. Niranjana 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 C α 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, p. 15. DOI: 10.1155/2015/654594
25. Planavila A., Redondo-Angulo I., Ribas F., Garrabou G., Casademont J., Giral 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-Ortiz 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, p. 7. 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. Ulashchik – 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. Ревтович¹, О. Г. Суконко¹, А. И. Шмак¹, О. В. Красько²

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 $41,1 \pm 0,3$ %, а после стандартных варьировалась от $13,26 \pm 0,02$ до $27,27 \pm 0,07$ %. 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.] // Вест. 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. Reutovich¹, O. G. Sukonko¹, A. I. Shmak¹, O. V. Krasko²

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.** *Vesti Natsyonal'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. Неоадьювантное и адьювантное 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 опухоли 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

Таблица 1. **ОВ и КСВ в группах пациентов с различным объемом радикального хирургического лечения**Table 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 $p_{\log\text{-rank}}$	<0,001			<0,001		

Примечание. * – 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).

Таблица 2. **Частота летальных исходов в группах пациентов с различным объемом радикального хирургического лечения**Table 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		$p < 0,001$	$p = 0,010$	$p = 0,851$

Примечание. * – 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, преобладающими 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.

Т а б л и ц а 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, %			$p_{\log\text{-rank}}$
	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. $p_{\log\text{-rank}}$ 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 $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$ для стандартных операций, $p_{\log\text{-rank}} = 0,094$ 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 неонкологической 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

Table 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 адьювантного лечения, в частности адьювантной 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 адьювантного 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 рТ4b. В то же время проведение только лишь системной химиотерапии 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.] // *Hepatogastroenterology*. – 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 the United 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 perioperative 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. Си-монов [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. *Hepatosroenterology*, 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, vol. 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*. Available 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*. Available 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-Guil-lén 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., Spereduti 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 the united 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, Sarganov 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 preconditionирования (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 preconditionирование, дислипидемия, зона риска, зона некроза

Для цитирования: Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического preconditionирования при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с экспериментальной дислипидемией / Ф. И. Висмонт [и др.] // Вест. Нац. акад. наук 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 dyslipidemia (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. *Vesti Natsyyanal'nai akademii nauk 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 preconditionирования (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 preconditionирования у экспериментальных животных с гиперхолестеролемией (ГХЕ) весьма противоречивы. Так, результаты одних исследований указывают на отсутствие противоишемических эффектов локального ишемического preconditionирования [7, 8], согласно данным других исследований, напротив, у экспериментальных животных с ГХЕ присутствует выраженный инфарктомитирующий 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 preconditionирования 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 холестерина 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 холестерина на оливковом масле (крысы с ДЛЕ) либо физиологического раствора (крысы без ДЛЕ). Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривентрально 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 $37,0 \pm 0,5$ °С.

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 $ЧСС \cdot АД_{систолическое} / 100$. 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 ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 \pm 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 процентиля). 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 $5,86 \pm 0,38$ ммоль/л ($p < 0,01$), ТГ – $1,54 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$). У крыс без ДЛЕ (Контроль, физраствор) содержание ОХ составило $2,62 \pm 0,09$ ммоль/л, ТГ – $0,62 \pm 0,06$ 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 холестерина 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

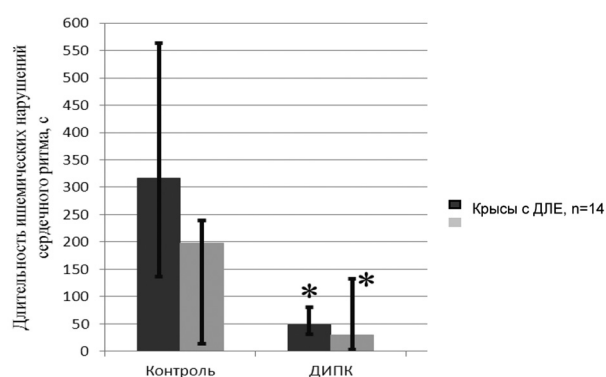


Рис. 1. Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда у крыс с дислипидемией. * – различия статистически значимы при $p < 0,05$

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 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.

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).

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

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 $11,4 \pm 0,6\%$ (у крыс без ДЛЕ – $18,5 \pm 0,8\%$). В группе крыс с ДЛЕ, в которой воспроизводилось ДИПК, размер зоны некроза составил $12,8 \pm 0,7\%$ (у крыс без ДЛЕ – $9,1 \pm 0,4\%$, $p < 0,01$). 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.

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-

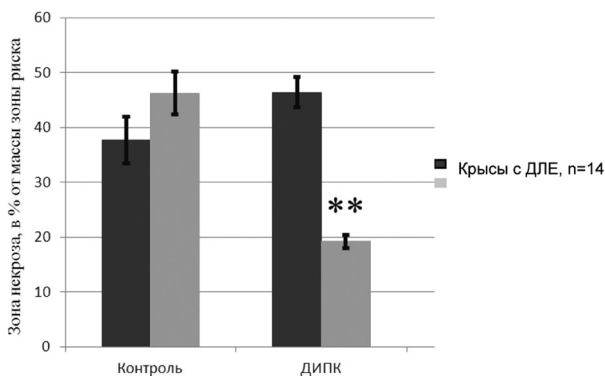


Рис. 2. Размеры зоны некроза (в % от зоны риска) в миокарде левого желудочка у крыс с дислипидемией. ** – различия статистически значимы при $p < 0,01$

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 $p < 0.01$

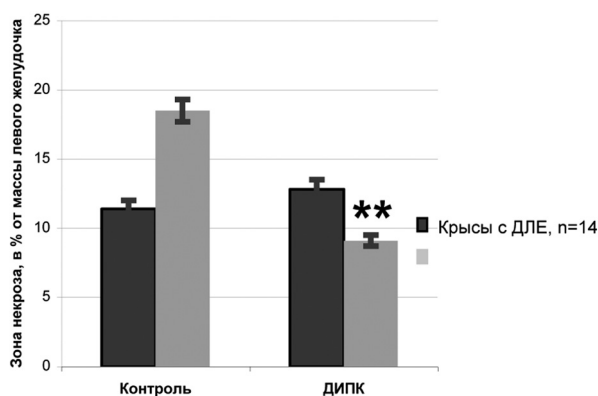


Рис. 3. Размеры зоны некроза (в % от массы левого желудочка) в миокарде левого желудочка крыс с дислипидемией. ** – различия статистически значимы при $p < 0,01$

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 $p < 0.01$

ных причин отсутствия противоишемического эффекта феномена локального ишемического preconditionирования у экспериментальных животных с ГХЕ [8, 12–14]. Известно, что при наличии ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие противоишемического эффекта феноменов локального ишемического пре- и постconditionирования 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 preconditionирования, 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 preconditionирование не эффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка при ишемии-реперфузии миокарда у крыс с ДЛЕ.

2. Дистантное ишемическое preconditionирование 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 постconditionирования: 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 preconditionирование: 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. Basalaj [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-3 β 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 preconditionирования / М. О. Самойлов, Е. А. Рыбникова, А. В. Чурилова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2012. – № 3. – С. 3–10.

References

1. Mroczek 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., Mroczek 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-3 β 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

Frantisek 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. Деревянко¹, С. Н. Рябцева², М. В. Фридман³, И. А. Деревянко¹, И. В. Залуцкий¹

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³Минский 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.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 222–228. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-222-228>

М. А. Derevyanko¹, S. N. Rjabceva², M. V. Fridman³, I. A. Derevyanko¹, I. V. Zalutskii¹

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Minsk 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. *Vesti Natsyonal'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, $pT_{1-4}N_0M_0$).

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

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

Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2,5 %-ном растворе глутарового альдегида, а затем в 2 %-ном растворе четырехоксида 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 °С в течение 2 сут, в последующие 4 сут – при 56 °С. Из полученных блоков на ультрамикротоме ЛКВ (Швеция) изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на сеточки и после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом JEM-100В (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 (гЭПС). 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 цитоплазматиче-

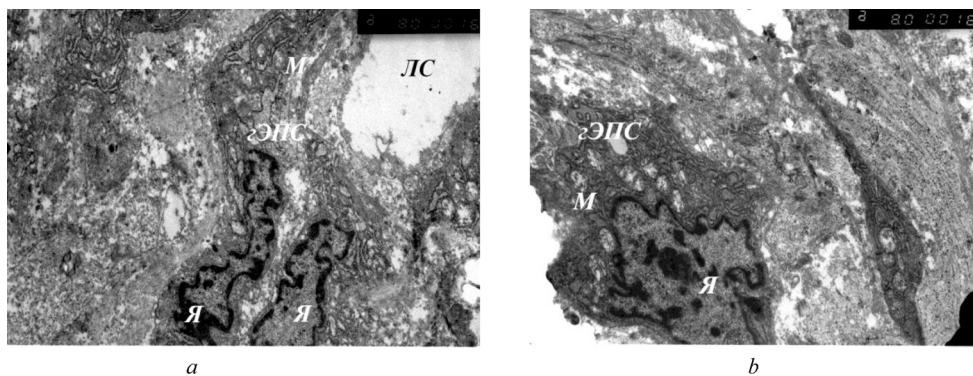


Рис. 1. Фибробласты стромального микроокружения КРР: *a* – активированные фибробласты ($\times 8000$); *b* – фибробластоподобная клетка с атипичным ядром: крупные ядра таких клеток имеют многочисленные инвазии кариолеммы ($\times 8000$). гЭПС – гранулярная эндоплазматическая сеть, ЛС – лимфатический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

Fig. 1. Fibroblasts of the colorectal cancer stromal microenvironment: *a* – activated fibroblasts ($\times 8000$); *b* – fibroblast-like cell with an atypical nucleus: large nuclei of such cells have numerous invasions of karyomemba ($\times 8000$). 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

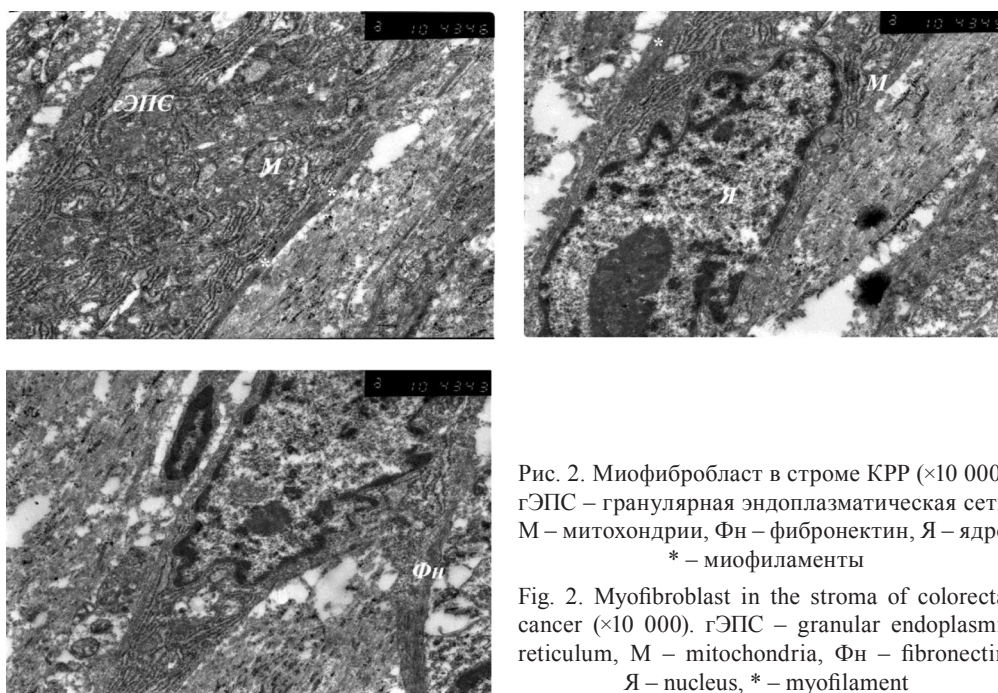
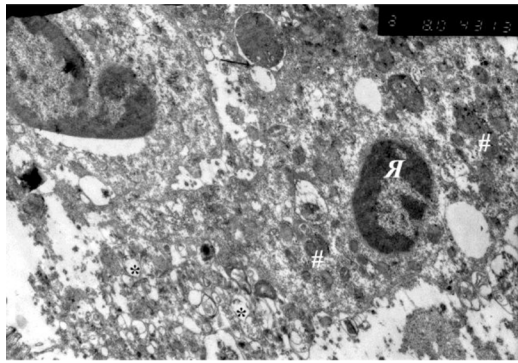
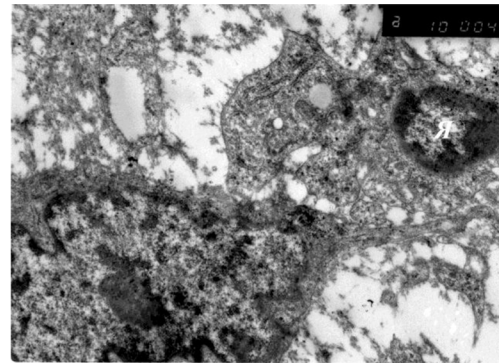


Рис. 2. Миофибробласт в строме КРР ($\times 10\,000$). гЭПС – гранулярная эндоплазматическая сеть, М – митохондрии, Фн – фибронектин, Я – ядро, * – миофиламенты

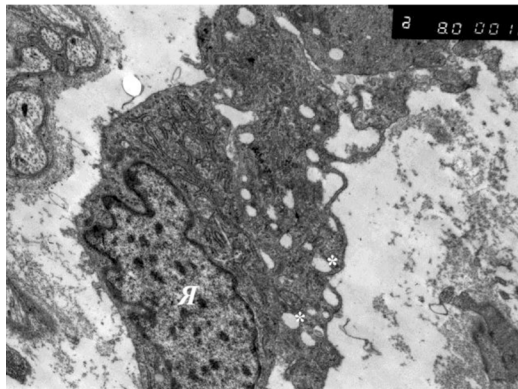
Fig. 2. Myofibroblast in the stroma of colorectal cancer ($\times 10\,000$). гЭПС – granular endoplasmic reticulum, М – mitochondria, Фн – fibronectin, Я – nucleus, * – myofilament



a



b



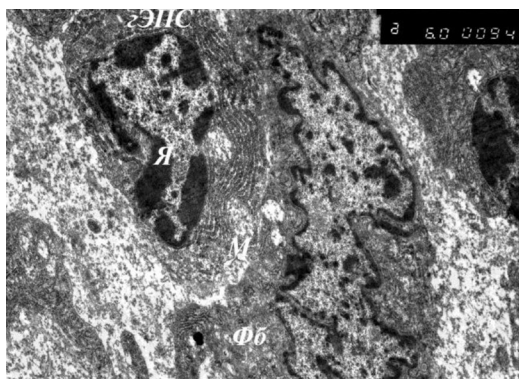
c

Рис. 3. Макрофаги в ткани КРР: *a* – классический макрофаг ($\times 8000$); *b, c* – макрофаги без признаков фагоцитоза ($\times 10\,000$, $\times 8000$). 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)

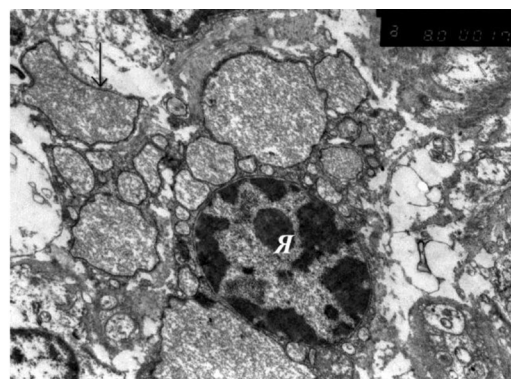
Fig. 3. Macrophages in the tissue of colorectal cancer: *a* – classical macrophage ($\times 8000$); *b, c* – macrophages without signs of phagocytosis ($10\,000$, $\times 8000$). Я – nucleus; * – primary lysosomes; # – secondary lysosomes with hydrolytic activity. In Fig. 3, *a*, one can see the fusion 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 плазмциты 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 плазмцита 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 cancer by plasma cells: *a* – contact of mature plasmacyte with fibroblast (Фб); *b* – atypical plasma cell. Я – nucleus, М – 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.

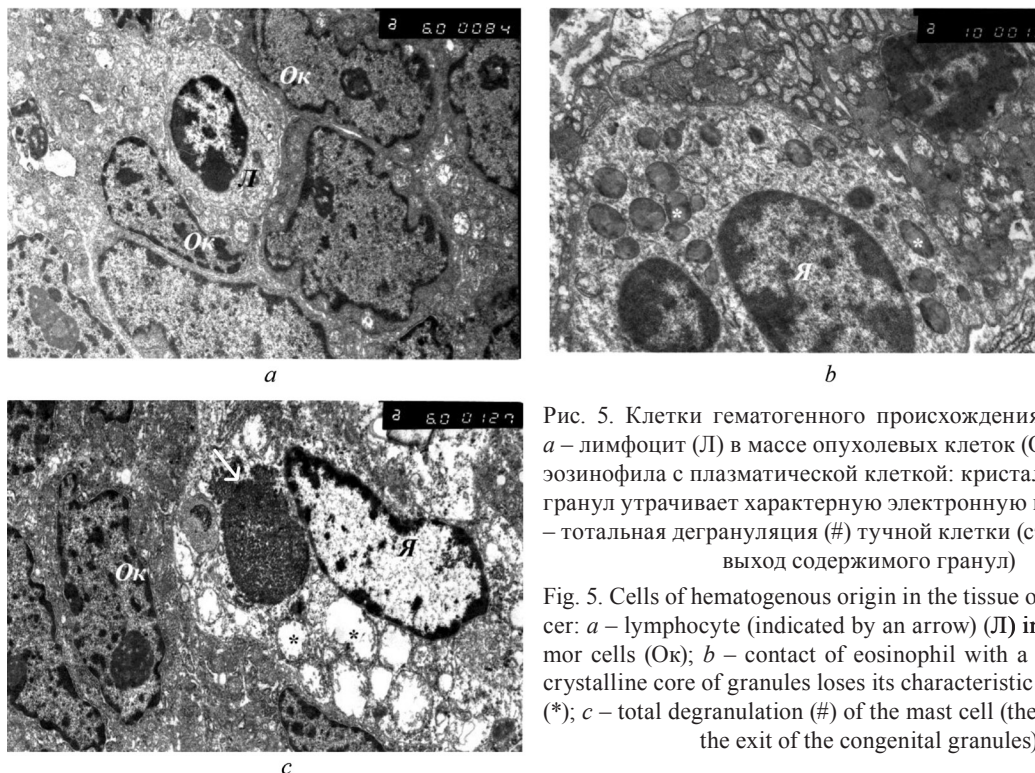


Рис. 5. Клетки гематогенного происхождения в ткани КРР: *a* – лимфоцит (Л) в массе опухолевых клеток (Ок); *b* – контакт эозинофила с плазматической клеткой: кристаллическое ядро гранул утрачивает характерную электронную плотность (*); *c* – тотальная дегрануляция (#) тучной клетки (стрелкой указан выход 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 пацыентаў з рознымі формамі распаўсюджвання КРР выяўляюцца выключальна актывізаваныя фібробласты і міафібробласты.

2. Присутствие в строме КРР двух 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. Суконого. – 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 novoobrazovaniy: 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 // Вест. 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. *Vesti Natsyonal'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>

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), antiphospholipid 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. АPL 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 β 2-гликопротеину I (anti- β -2 glycoprotein I antibodies (*англ.*) – a β 2GP-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 a β 2GP-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 фосфолипиды 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 поддержании 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

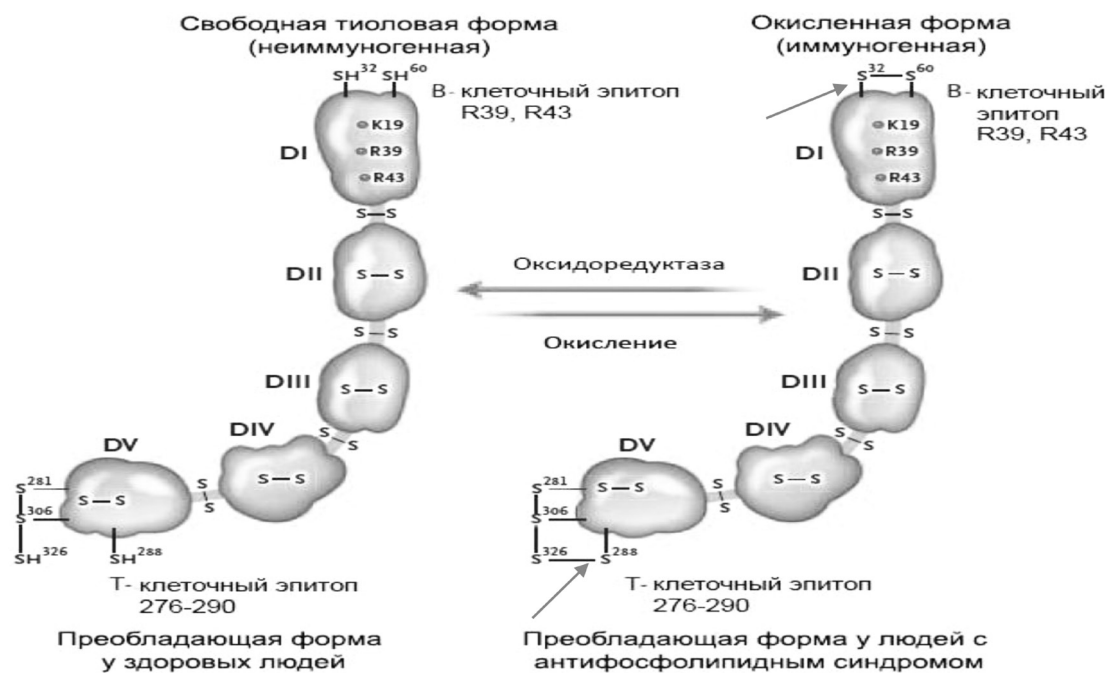


Рис. 1. Схематическое изображение преобразования структуры β2-гликопротеина I под действием оксидоредуктазы [7]
 Fig. 1. Schematic representation of the transformation of the structure of β2-glycoprotein I under the influence of oxidoreductase [7]

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 $\beta 2$ -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 синцитиотрофобласт 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, $\alpha\beta 2$ GP-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-

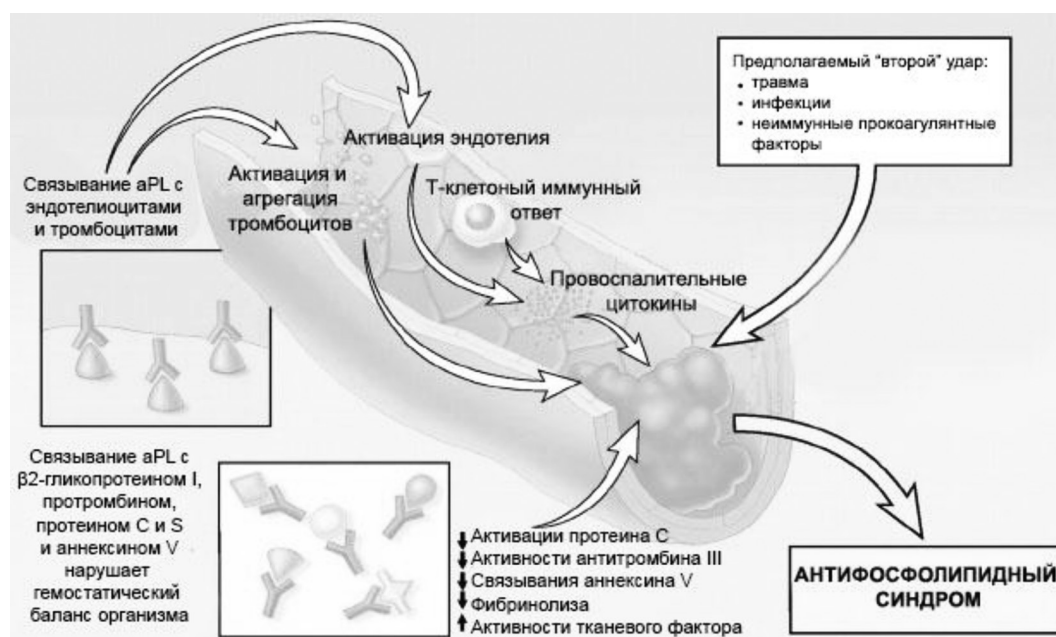


Рис. 2. Патогенез антифосфолипидного синдрома [8]

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 антикардиолипидные антитела и $\alpha\beta 2\text{GP-I}$ 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 $\beta 2\text{GP-I}$, 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- $\beta 2\text{GP-I}$. 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 развиваться неонатальный антифосфолипидный синдром. М. С. Voffa и Е. 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 $\beta 2\text{GPI}$ 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 M 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].

Таблица 3. Сводные данные об анамнестических и клинико-лабораторных особенностях пациентов с диагностированным неонатальным тромбозом, рожденных матерями с АФС [24, 25 с изменениями и дополнениями]

Table 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 доплером: 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. Центральная 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 сагитального синуса	Первичный АФС	аРЛ отрицательные	Гепарин	Благоприятный через 2 мес.
Наге с соавт., 1994 [31]	М	Кесарево сечение /2292 г/ при рождении	Водянка плода. Тромбоз почечной вены	АФС отрицательный	Волчаночный антикоагулянт	НС	Неблагоприятный. Смерть
Teuysier 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
Tsuhu, 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, перикардальный выпот; тромбоз подключичной и наружной яремной вен	Вторичный АФС	аКЛ IgG, аКЛ IgM	Иммуноглобулин, гепарин, антибиотики	Смерть
Pago-Raijan 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 метилентетра гидрофолат 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

Примечание. АФС – антифосфолипидный синдром, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, НС – не сообщается, аPL – антифосфолипидные антитела, аКЛ – антикардиолипидные антитела, Ig – иммуноглобулин, LA – lupus anticoagulant (англ.), волчаночный антикоагулянт.

В проспективном европейском многоцентровом исследовании, выполненном А. 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 $\beta 2\text{GP-I}$ 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 мышях 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 β 2GPI 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: 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. Sin-nige // *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 methylenetetrahydrofolate 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-Puerta J. 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 criteria 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/NEJMr1112830
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., Lojaco 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., Lojaco 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. *Medit-sinskie 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., Vicaud 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., Lojaco A., Ambrozic A., Botta A., Benbara A., Pierre F., Allegri F., Nuzzo M., Hatron P.-Y., Tincani A., Fain O., Arousseau 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., Arousseau M. H., le Toumelin P., Lojaco 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 pathogenesis of disorders in the system “woman–fetus–newborn”. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya* [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: 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., 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 methylenetetrahydrofolate 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. Neuro-psychological 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. Abisor 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

Інфармацыя аб аўторах

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)

УДК 616.441-006.6-07-039.11:57.088.7

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-244-256>

Поступила в редакцию 06.11.2017

Received 06.11.2017

А. А. Тузова, М. Л. Лущик, Л. И. Данилова

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. Высокодифференцированная карцинома щитовидной железы становится все более распространенным и социально значимым заболеванием. Развитие патологии среди чрезвычайно распространенных доброкачественных узловых образований щитовидной железы создает дополнительные сложности для своевременной диагностики. Для улучшения диагностики и лечения патологии проведен анализ эффективности определения мутаций *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1* в материале с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии при папиллярной, фолликулярной, медулярной и анапластической карциноме, фолликулярной аденоме. На основании полученных данных сделан вывод, что комбинация двух и более биомаркеров в единую панель дает хороший результат, значимый для диагностики, прогноза появления и развития карциномы, а также для формирования плана дальнейшего наблюдения пациента. Для диагностики фолликулярных неоплазий предложена диагностическая панель из 7 генов: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* с чувствительностью 57–75 % и специфичностью 97–98 %. В случае цитологического ответа «атипия неопределенной степени злокачественности» или «фолликулярное поражение неопределенного значения» использование данной панели будет высокоэффективно. При подозрении на папиллярную карциному может быть исследован ген *BRAF* (чувствительность – 36 %, специфичность – 98 %) или панель генов *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR* (чувствительность – 50–68 %, специфичность – 86–96 %). Тест-панели ThyroSeq версий 1 и 2, ThyGenX, RosettaGXReveal и ThyroidPrint с чувствительностью около 90 % многократно повышают качество диагностики, однако высокая стоимость и сложность в развёртывании этих методов затрудняет использование их в качестве рутинных методов.

Ключевые слова: высокодифференцированная карцинома щитовидной железы, онкогенные мутации, *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1*, микроРНК, теломераза, RosettaGXReveal, Afirma, ThyroSeq

Для цитирования: Тузова, А. А. Молекулярно-генетические маркеры высокодифференцированных форм рака щитовидной железы / А. А. Тузова, М. Л. Лущик, Л. И. Данилова // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 244–256. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-244-256>

Н. А. Tuzava, M. L. Lushchik, L. I. Danilova

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF HIGH-DIFFERENTIATED FORMS OF THYROID CANCER

Abstract. Highly differentiated carcinoma is becoming more generalized and socially significant disease. Being spread among the highly prevalent benign thyroid nodules, this pathology creates additional requirements for early diagnostics. Detection of certain mutations, like *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1* in the fine needle aspiration material of papillary, follicular, medullar and anaplastic thyroid carcinoma or follicular adenoma of the thyroid is used for the improved diagnostics and correct treatment of this conditions. Authors consider, that combination of two biomarkers and more in a single test-panel will provide a diagnostically significant result for the detection and prognosis of the development of the carcinoma, what is important for the creation of the patient's follow up plan. As for the diagnostics of follicular neoplasias a diagnostic panel of 7 genes was proposed: *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, *RET/PTC1*, *RET/PTC3*, *PAX8/PPAR γ* with a sensitivity 57–75 % and specificity 97–98 %. In case of cytological result of “atypia of non identified malignancy potential” or “follicular lesion of non identified significance” usage of this panel will be highly effective. In case of papillary thyroid carcinoma suspicion a *BRAF* gene (sensitivity – 36 %, specificity – 98 %) or a gene-panel of *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *PAX8/PPAR γ* (sensitivity – 50–68 %, specificity – 86–96 %) should be analyzed. Test-panels ThyroSeq (versions 1 and 2), ThyGenX, RosettaGXReveal and ThyroidPrintThyr with the sensitivity of about 90 % substantially increase the quality of diagnostics, however their cost and complexity in implication of this tests prevent their usage as routine methods.

Keywords: highly differentiated thyroid carcinoma, oncogenic mutation, *BRAF*, *RAS*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, *TP53*, *TERT*, *RET/PTC*, *PAX8-PPAR γ* , *CTNNB1*, microRNA, telomerase, RosettaGXReveal, Afirma, ThyroSeq

For citation: Tuzava H. A., Lushchik M. L., Danilova L. I. Molecular-genetic markers of high-differentiated forms of thyroid cancer. *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 244–256 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-2-244-256>

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 (абберантное 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 В/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].

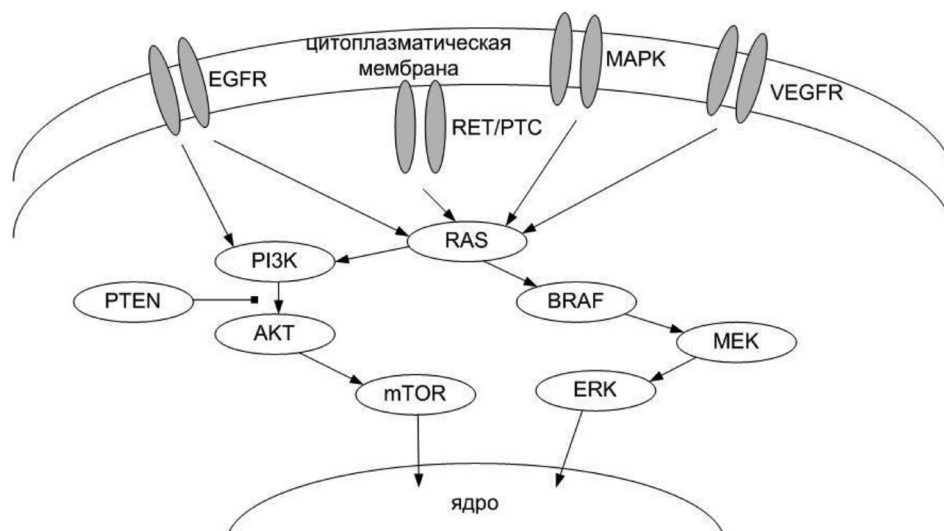
На рисунке представлены сигнальные пути MAPK/ERK и P13K-АКТ, наиболее часто подвергающиеся постоянной активации при КЩЖ. Внеклеточные сигналы (EGF – эпидермальный фактор роста, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов) активируют рецепторы ТК, Ras и Raf (при ПК чаще всего B-Raf). Далее происходит активация MAPK и ERK, уже непосредственно влияющих на транскрипцию генов, вовлеченных в клеточную дифференциацию, пролиферацию и клеточный цикл. P13K-Akt опосредованно активирует mTOR – ключевой регулятор пролиферации и ингибитор апоптоза.

Мутации в генах *PIK3CA*, *AKT1* и *PTEN* проявляются в дерегуляции P13K-АКТ-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 P13K/Akt-сигнального пути в результате мутаций, активирующих гены *PIK3CA* и *AKT1* или дезактивирующих регулятор P13K/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 P13K-АКТ. EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, VEGFR – рецептор фактор роста эндотелия сосудов, MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа, RET/PTC – транслокация в гене *RET*, P13K – 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 P13K-AKT. EGFR – epidermal growth factor receptor, VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor, MAPK – mitogen-activated protein kinase, RET/PTC – rearrangement in *RET* gene, P13K – 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 ОЦЖ 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 НТог1-3, 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-PPAR γ . Ген PAX8 локализован на хромосоме 2q13 и кодирует транскрипционный фактор, контролирующей экспрессию тканеспецифичных генов в ЩЖ и процессы дифференцировки фолликулярных клеток. Ген PPAR γ кодирует ядерный рецептор активатора пролиферации пероксисом γ 1. Перестройка PAX8-PPAR γ t(2;3)(q13;p25) ведет к образованию химерного гена PAX8/PPAR γ , состоящего из промоторной части PAX8 и кодирующей части PPAR γ . Так как ген PAX8 высокоактивен в клетках ЩЖ, то химерный протеин PAX8/PPAR γ активно экспрессируется в клетках с данной транслокацией [14, 43].

Перестройка PAX8-PPAR γ 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/PPAR γ (37,5 %) показана Р. Castro с соавт. [46]. Результаты исследования распространенности PAX8/PPAR γ 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/PPAR γ -позитивных (PAX8/PPAR γ +) пациентов. Всего было обнаружено 22 случая – 16 в материале ТАБ и в 6 удаленных узлах. Вероятность наблюдаемой авторами перестройки PAX8/PPAR γ в ПК составила 1,1 %. Цитологически большая часть PAX8/PPAR γ + 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/PPAR γ + 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 встrecаемости генетических мутаций в ОЩЖ
Frequency of genetic mutations in thyroid gland tumors

Тип опухоли	Мутация гена	Частота, %
Папиллярная карцинома	<i>BRAF (V600E)</i>	40–45
	<i>RET/PTC</i>	20–30
	<i>RAS</i>	10–20
	<i>TERT</i>	11
	<i>NTRK1</i>	10
Фолликулярная карцинома	<i>RAS</i>	40–50
	<i>PAX8/PPARγ</i>	35
	<i>TERT</i>	17
	<i>PIK3CA</i>	<10
	<i>PTEN</i>	<10
Семейная медуллярная карцинома	<i>RET</i>	>95
Спорадическая медуллярная карцинома	<i>RET</i>	50
Низкодифференцированная карцинома	<i>RAS</i>	35–55
	<i>TERT</i>	43
	<i>TP53</i>	20–38
	<i>BRAF</i>	12–20
	<i>CTNNB1</i>	20–25
	<i>AKT1</i>	15
Недифференцированная (анapластическая) карцинома	<i>T53</i>	70–88
	<i>CTNNB1</i>	60–66
	<i>RAS</i>	50–52
	<i>TERT</i>	40
	<i>BRAF</i>	20–29
	<i>PIK3CA</i>	16–20
	<i>PTEN</i>	>14
Фолликулярная аденома	<i>RAS</i>	20–40
	<i>PAX8/PPARγ</i>	2–10

теста на перестройку *PAX8/PPAR γ* 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 новообразовании 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 ТTAGGG) 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/PPAR γ* 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/PPAR γ* 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/PPAR γ* 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/PPAR γ* (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 Affirma тестируется экспрессия мРНК 167 генов, RosettaGXReveal определяет панель микроРНК, специфичных для КЩЖ [65–67], Affirma 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, N 10. – 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. Частота мутации гена BRAF в папиллярном раке щитовидной железы у взрослых / С. В. Маньковская [и др.] // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 62–67.
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
22. Generation of a potential prognostic matrix for papillary thyroid cancer that assesses age, tumor size, transforming growth Factor- β , and BRAFV600E mutation / P. Wang [et al.] // *Oncology Research and Treatment*. – 2017. – Vol. 40, N 10. – P. 586–592. DOI: 10.1159/000477909
23. Identification of long noncoding RNAs deregulated in papillary thyroid cancer and correlated with BRAFV600E mutation by bioinformatics integrative analysis / L. Goedert [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1662–1683. DOI: 10.1038/s41598-017-01957-0
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(V599Ins) / 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
31. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer / A. Antonelli [et al.] // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 87–93. DOI: 10.2174/187152012798764732
32. DUSP5 and DUSP6, two ERK specific phosphatases, are markers of a higher MAPK signaling activation in BRAF mutated thyroid cancers [Electronic resource] / C. Buffet [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 9. – P. e0184861. DOI: 10.1371/journal.pone.0184861
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-PCR 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*. – 2000. – Vol. 19, N 3. – P. 438–443. DOI: 10.1038/sj.onc.1203343
41. Ходьков, К. А. Молекулярно-генетические аспекты папиллярного рака щитовидной железы / К. А. Ходьков, А. Н. Косинец, У. Хессман // *Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та*. – 2004. – Т. 3, № 4. – 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. S. Song [et al.] // *Europ. J. of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 17, N 6. – P. 465–473. DOI: 10.1530/eje-17-0456
44. PAX8-PPAR γ 1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma / T. G. Kroll [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 289, N 5483. – P. 1357–1360. DOI: 10.1126/science.289.5483.1357
45. RASpoint mutations and PAX8-PPAR γ 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-PPAR γ 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 γ fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR γ inhibition / J. G. Powell [et al.] // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23, N 20. – P. 3634–3641. DOI: 10.1038/sj.onc.1207399
48. PAX8/PPAR γ rearrangement in thyroid nodules predicts follicular-pattern carcinomas, in particular the encapsulated follicular variant 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. И. Лушчик, 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., Lushchik 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., Yamashita 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 associated with 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., Tufano 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-risk patients 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-Martínez P., García-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., Guix 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., Santeusano 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(V599Ins)). *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 Agents in Medical 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 and adenomatous goiter by an RT-PCR 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-PPAR γ 1 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-PPAR γ 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-PPAR γ 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/PPAR γ fusion oncoprotein transforms immortalized human thyrocytes through a mechanism probably involving wild-type PPAR γ 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/PPAR γ 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 aggressive papillary 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. Iskustvo meditsiny: onkologiya* [ARS Medica. Skill 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.

Луцик Максим Леонидович – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: maxim.lushchik@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. Lushchik – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: maxim.lushchik@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.