



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4 №3 / 2017

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 4 №3 / 2017

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 1100 экземпляров

Тематическая рассылка по специалистам.

Корректор — Л. А. Исаенкова
Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2017.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakheto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
A. Kostareva (Saint-Petersburg)
D. Lebedev (Saint-Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
I. Nikitina (Saint-Petersburg)
E. Parmon (Saint-Petersburg)
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminkaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Edition 1100 copies

Distribution to specialists.

Proofreader — L. A. Isaenkova
Make-up — L. P. Popova

18+

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2017.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5 Иванов С.Ю., Бондаренко Б.Б.
**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ТРАНСФОРМАЦИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
В ПОСТОЯННУЮ ФОРМУ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
НА ФОНЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

12 Чернявский М.А., Зверева Е.Д.,
Гурьев В.В. **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОККЛЮЗИИ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА
АОРТЫ**

17 Подволоцкий Н.М., Подволоцкий М.Н.
**ЦИКЛОВАЯ НАПОРНО-РАСХОДНАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
СЕРДЦА**

РАДИОЛОГИЯ

23 Бабий А.П., Куплевацкая Д.И.,
Труфанов Г.Е., Федоров А.В., Воробьев Н.А.,
Черкашин М.А., Березина Н.А.
**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ
ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ
СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ
В ПЕЧЕНИ**

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

35 Дорофейков В.В., Борисова И.В.,
Тарасова М.А., Жесткова Н.В., Вавилова Т.В.
**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ
ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

45 Бандовкина В.А., Франциянц Е.М.,
Каплиева И.В., Козлова М.Б., Трепитаки Л.К.,
Черярина Н.Д.
**ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ
ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА КОЖИ
У САМОК МЫШЕЙ В ДИНАМИКЕ РОСТА
ПЕРЕВИВНОЙ МЕЛАНОМЫ B16/F10**

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Ivanov S.Yu., Bondarenko B.B.
**ESTIMATION OF PROGNOSTIC
POSSIBILITIES OF PAROXYSMAL ATRIAL
FIBRILLATION TRANSFORMATION IN
THE PERMANENT FORM IN MEDICATION
TREATED ISCHEMIC HEART DISEASE
PATIENTS**

12 Chernyavsky M.A., Zvereva E.D.,
Guryev V.V.
**CLINICAL CASE OF ENDOVASCULAR
TREATMENT OF THE OCCLUSION
OF THE INFRARENAL AORTA**

17 Podvolotsky N. M., Podvolotsky M. N.
**CYCLIC PRESSURE-FLOW RATE
CHARACTERISTIC OF THE LEFT
VENTRICLE OF HEART**

PEDIATRICS

23 Babiy A.P., Koplevatskaya D.I.,
Trufanov G.E., Fedorov, A.V., Vorob'ev N.A.,
Cherkashin M. A., Berezina N.A.
**MAGNETIC RESONANCE IMAGING
IN THE PLANNING OF STEREOTACTIC
BODY RADIATION THERAPY IN PATIENTS
WITH LIVER METASTASES**

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

35 Dorofeykov V.V., Borisova I.V.,
Tarasova M.A., Gestkova N.V., Vavilova T.V.
**LABORATORY DIAGNOSIS
OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE I
N PREGNANCY**

EXPERIMENTAL STUDIES

45 Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M.,
Kapljeva I.V., Kozlova M.B., Trepitaki L.K.,
Cheryarina N.D.
**CHARACTERISTICS OF SKIN HORMONAL
BALANCE REGULATION IN FEMALE MICE
IN DYNAMICS OF TRANSPLANTABLE
B16/F10 MELANOMA GROWTH**

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.125-008.313.2-
037:616.127-08-039.73

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТРАНСФОРМАЦИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ПОСТОЯННУЮ ФОРМУ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Иванов С.Ю., Бондаренко Б.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Иванов Сергей Юрьевич
ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Ivanov_SYu@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 24.05.2017
и принята к печати 03.08.2017.

Резюме

Цель работы. Оценка индивидуального риска трансформации пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) в постоянную форму у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих медикаментозное лечение.

Материал и методы. В анализ включены 149 больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Всем проводилось медикаментозное лечение ИБС. Никто не получал антиаритмическую терапию, исключая бета-адреноблокаторы. Значимость различия показателей в описанных ниже группах оценивалась по критериям Стьюдента и точного метода Фишера. Выделение наиболее информативных признаков для прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП осуществлялось по результатам пошагового дискриминантного анализа.

Результаты. В течение трех лет у 47 (32%) больных возникла постоянная форма ФП, в то время как у остальных 102 (68%) пациентов сохранилась пароксизмальная форма ФП. Выявлено, что у больных ИБС риск трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму ассоциируется с увеличением возраста, размера левого предсердия, предсердной эктопической активности и со снижением фракции выброса левого желудочка.

Заключение. Предложенная оценка индивидуального риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму характеризуется высокой прогностической точностью: 97% для прогнозирования сохранения пароксизмальной формы ФП, и 93% для прогнозирования трансформации в постоянную форму.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трансформация в постоянную форму, прогнозирование.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 5–11.

ESTIMATION OF PROGNOSTIC POSSIBILITIES OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION TRANSFORMATION IN THE PERMANENT FORM IN MEDICATION TREATED ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS

Ivanov S.Yu., Bondarenko B.B.

Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Sergei Yu. Ivanov
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: Ivanov_SYu@almazovcentre.ru

Received 24 May 2017; accepted 03 August
2017.

Abstract

Objective. Estimation of individual risk transformation of paroxysmal atrial fibrillation (AF) in the permanent form in medication treated ischemic heart disease (IHD) patients.

Design and Methods. Analysis includes 149 IHD patients with paroxysmal AF. Their treatment consisted of drug combination usually used in IHD patients including beta-blockers. No other medications with antiarrhythmic properties were used. Comparisons between the means of the values were made by Student's test and exact Fisher method. Selection of the factors most informative for risk of the paroxysmal AF transformation in the permanent form was realized with the logistic discriminant analysis.

Results. Within three-years follow-up paroxysmal AF remained in 102 (68%) patients while in 47 (32%) cases it transformed in the permanent form of AF. It is revealed that risk of the paroxysmal AF transformation is associated with increase of aging, dimension of the left atrium, atrial ectopic activity and decrease of the left ventricle ejection fraction.

Conclusion. The offered estimation of the individual paroxysmal AF transformation risk for IHD patients in the permanent form of AF during three-years follow-up period is characterized by high prognostic accuracy: 97% for preservation of paroxysmal AF, and 93% for its transformation in the permanent form.

Keywords: atrial fibrillation, transformation in the permanent form, prognosis.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (3): 5–11.

Сокращения:

ААТ — антиаритмическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СР — суммарный риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФП — фибрилляция предсердий.

Введение. Известно, что пароксизмальная фибрилляция предсердий (ФП) склонна к рецидивированию и трансформации в постоянную форму. В среднем частота трансформации варьирует,

по данным различных авторов, от 10% до 20% в год [1,2,3]. Ввиду того, что смертность пациентов с хронической ФП почти вдвое выше, чем у лиц того же пола и возраста, но с синусовым ритмом [4], максимально продолжительному его сохранению отводится особое значение в оптимизации прогноза обсуждаемой категории пациентов. В этой связи при оценке терапии и выборе тактики ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с пароксизмальной ФП заслуживают внима-

ния исследования возможности индивидуального прогнозирования риска ее трансформации в постоянную форму ФП [5]. До недавнего времени в литературе рассматривалась значимость для прогнозирования эволюции ФП отдельных факторов риска, а не в их оптимальном, с прогностических позиций, сочетании [6,4].

Проблема осложняется и тем, что при решении прогностических задач приходится учитывать не только природу и особенность эволюции патологического процесса, но и динамику его с учетом терапевтических воздействий [7]. При ФП это относится и к «временным» характеристикам — возрасту больных, длительности заболевания, длительности наблюдения [8].

Цель настоящего исследования — оценка индивидуального риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму у больных ИБС, получающих медикаментозное лечение.

Материал и методы.

В анализ включены 149 больных ИБС с пароксизмальной ФП в возрасте 59 ± 8 лет со стенокардией II-IV функционального класса по Канадской классификации. Из них 92 (62%) ранее перенесли инфаркт миокарда. Наиболее частым сопутствующим заболеванием (в 53% случаев) была артериальная гипертензия. По данным ангиографического исследования у всех имели место гемодинамически значимые атеросклеротические поражения коронарных артерий. Пациенты не получали антиаритмическую терапию (ААТ). 94% из них принимали ацетилсалициловую кислоту, 75% — бета-адреноблокаторы, 65% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 69% — статины. Для купирования приступа стенокардии использовались нитраты. Никто из больных не переносил ранее ангиопластику, стентирование или шунтиро-

вание коронарных артерий. Длительность динамического наблюдения была не менее трех лет.

Наряду с клиническим обследованием проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и суточное мониторирование ЭКГ. В исследование не включались больные с пороками сердца, патологией щитовидной железы.

Данные обследования представлены в виде $M \pm \delta$. Значимость различия показателей в описанных ниже группах оценивалась по критериям Стьюдента и точного метода Фишера. Выявления наиболее информативных признаков для прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП выполнялось по результатам пошагового дискриминантного анализа.

Результаты.

В течение трех лет у 47 (32%) из 149 больных возникла постоянная форма ФП. У остальных 102 (68%) сохранилась пароксизмальная форма ФП (группы I и II, соответственно). Для сопоставления больных обеих групп использовались исходно 27 признаков: возраст, пол, вес, табакокурение, функциональный класс стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда, сопутствующие заболевания, данные инструментальных исследований (ангиографического, УЗИ сердца и суточного ЭКГ мониторирования), принимаемые препараты. Из них по результатам пошагового дискриминантного анализа были выделены 5 признаков, по которым пациенты сопоставляемых групп существенно различались на момент включения. В их число вошли: возраст, размер левого предсердия, величина фракции выброса левого желудочка, суточное количество одиночных и парных предсердных экстрасистол (табл. 1).

Для каждого пациента рассчитывался индивидуальный суммарный риск (СР) трансформации

Таблица 1. Характеристики, выделенные для прогнозирования трансформации пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

Показатель	Постоянная ФП	Пароксизмальная ФП	P
Возраст (лет)	$61 \pm 6,2$	$58 \pm 7,8$	$< 0,05$
ЛП (мм)	$45 \pm 4,6$	$42 \pm 3,5$	$< 0,01$
ФВ (%)	$52 \pm 7,4$	$56 \pm 7,2$	$< 0,01$
Одиночные ПЭ*	550 ± 195	433 ± 197	$< 0,05$
Парные ПЭ*	49 ± 27	37 ± 24	$< 0,05$

Примечание. (*) В таблице представлено суточное количество предсердных экстрасистол (ПЭ) по данным ЭКГ мониторирования, ЛП — размер левого предсердия, ФВ — фракция выброса левого желудочка

пароксизмальной ФП в постоянную форму по совокупности выделенных показателей по формуле:

$$CP = 0,2402 * ЛП + 0,0086 * \text{одиночные ПЭ} - 0,2852 * ФВ + 0,2048 * \text{возраст} + 0,0504 * \text{парные ПЭ} - 14,3277,$$

где

ЛП — размер левого предсердия (мм);

одиночные ПЭ — суточное количество одиночных предсердных экстрасистол;

ФВ — фракция выброса левого желудочка (%);

возраст — возраст больного (лет);

парные ПЭ — суточное количество парных предсердных экстрасистол.

Сформулированное решающее правило предполагало: прогнозирование возникновения постоянной формы ФП в течение последующих трех лет наблюдения при $CP \geq 0$, и прогнозирование отсутствия риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму в случае $CP < 0$.

В группе больных, у которых к концу срока наблюдения возникла постоянная форма ФП, правильный прогноз имел место в 83% случаев, то есть ошибка составила 17%. Среди больных с сохранившейся пароксизмальной ФП результаты распознавания были более точными: правильный прогноз получен у 94% пациентов, то есть ошибка составила лишь 6%.

В целом, по всем 149 больным, правильный результат прогнозирования на основании примененного алгоритма оказался свойственен 135 пациентам (90,6%), ошибочный 14 (9,3%).

Обращение к гистографическому анализу индивидуальных значений суммарного риска (рис. 1) выявляет наличие зоны неопределенного прогноза при CP в пределах от $-1,0$ до $1,0$. Ее выделение обеспечило возможность уменьшения ошибки прогнозирования для больных с последующей трансформацией ФП в постоянную форму и позволило более точно сформулировать прогностическое решающее правило: у больных с пароксизмальной ФП $CP \geq 1,0$ ассоциируется с возникновением постоянной формы ФП в течение последующих трех лет; $CP < -1,0$ исключает ее возникновение, а CP в диапазоне от $-1,0$ до $1,0$ соответствует неопределенному прогнозу.

В свете сказанного, в зависимости от значения CP , анализируемая совокупность больных была разделена на три дискриминантные группы (табл. 2).

Согласно представленным данным, исключение больных с расчетным неопределенным прогнозом позволяет у оставшихся увеличить точность прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму, в течение трехлетнего периода, до 93%, то есть снизить ошибку прогнозирования до 7%. Аналогично, исключение больных с неопределенным прогнозом позволяет увеличить точность прогнозирования сохранения пароксизмальной формы ФП до 97% с ошибкой прогноза, равной 3%.

Обсуждение.

Появление ФП на фоне любого заболевания сердца ухудшает его прогноз [9]. Однажды возникнув, пароксизмальная ФП склонна к прогрессиро-

Рисунок 1. Распределение суммарного риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму

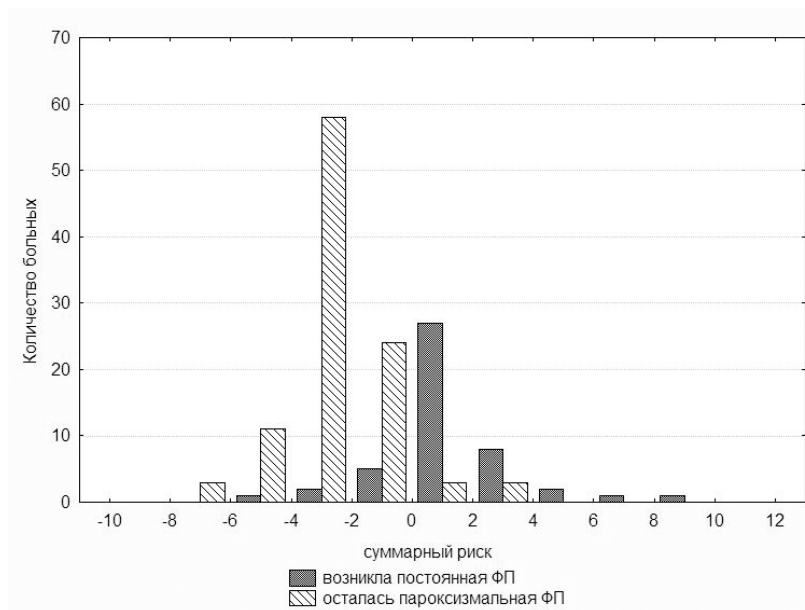


Таблица 2. Результаты прогнозирования трансформации пароксизмальной ФП с учетом индивидуальных значений СР

Группы больных по результатам наблюдения	Группы больных в зависимости от значений СР (*)		
	$\geq 1,0$	От $-1,0$ до $1,0$	$< -1,0$
С трансформацией ФП в постоянную форму (n=47)	39 (83%)	5 (11%)	3 (6%)
С сохранением пароксизмальной ФП (n=102)	3 (3%)	3 (3%)	96 (94%)

Примечание (*) в скобках указано частота выявления различных значений СР в соответствующих группах больных по результатам наблюдения.

ванию за счет увеличения частоты и продолжительности пароксизмов и к переходу в постоянную форму. Результаты предпринимавшихся исследований факторов риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму оказались неоднозначны и зависимы от категорий обследованных. Так, на популяционном уровне в качестве факторов риска возникновения и прогрессирования ФП оказались выделены: возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, транзиторные ишемические атаки или инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность [10].

Частота трансформации в ФП варьирует в среднем от 10 до 20% в год [1,2,3]. Гипертония, возраст старше 75 лет, транзиторные ишемические атаки или инсульт в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность, выявлены в качестве фактора риска у населения в целом [10]. В то же время в ходе анализа факторов риска у пациентов с сердечной патологией в их число вошли: возраст старше 60 лет (средний возраст в исследованиях 61–64 года), увеличение левого предсердия и кардиомиопатия со снижением фракции изгнания левого желудочка [11,12,9,13].

Исследования, выполненные у пациентов с ИБС, выявили прогностическую значимость, в частности, и такой характеристики, как избыточная масса тела. В длительном исследовании продолжительностью 21 год Tsang T.S. et al. [6] убедительно продемонстрировали, что в сравнении с больными ИБС без ожирения, у пациентов с ожирением и с выраженным ожирением риск трансформации ППФ увеличивается в 1,54 и в 1,87 раз соответственно. По результатам 14-летнего наблюдения японских авторов [4], риск трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму увеличивается в 1,27 раза на каждые 10 лет жизни, в 1,39 раз при увеличении размеров левого предсердия на каждые 10 мм, в 2,33 раза, если больной

ранее перенес инфаркт миокарда, и в 2,29 раз, если у больного имеется патология клапанов сердца. Достоинством цитируемых исследований является их продолжительность, что позволило констатировать увеличение частоты трансформации пароксизмальной ФП через 12–14 лет наблюдения до 50%–77%, независимо от характера ААТ. На этом фоне выделяются данные о явном преимуществе использования, с целью уменьшения частоты трансформации пароксизмальной ФП, радиочастотной абляции, обеспечивающей, по 5-летнему наблюдению, ее уменьшение до 1,5%–2,7% [14,7,15].

В то же время в числе ограничений этих исследований можно рассматривать ориентацию авторов при решении прогностических задач на отдельные признаки и игнорирование возможности их совокупной значимости. Ими не делается попыток оценки индивидуального прогноза, возможность которой реальна в настоящее время за счет адекватного использования методов многомерной статистики.

Нельзя не признать, исходя из литературных данных, что до сих пор отсутствует однозначное мнение о преимуществах влияния на частоту трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму различных лекарственных препаратов (ААТ, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, статины), электрической конверсии с целью восстановления синусового ритма перед фармакологической, о качестве превентивной терапии заболеваний сердца (ИБС, гипертонической болезни, патологии миокарда и клапанов) и сопутствующих заболеваний различного характера [5,12,4,15,16].

Отмечается разноречивость результатов как первичной профилактики возникновения пароксизмальной ФП, так и вторичной (в плане ее прогрессирования и трансформации в постоянную форму), данное обстоятельство, видимо, объясняется в пер-

вую очередь клинической неоднородностью включавшихся в исследования больных. В этой связи в настоящее исследование были включены только больные ИБС с пароксизмальной ФП, получавшие общепринятую терапию для лечения ИБС. В ходе трехлетнего наблюдения терапия в группе с возникшей постоянной ФП, и у больных, у которых ФП к концу наблюдения сохранила пароксизмальный характер, была сходной, и никто из пациентов не получал ААТ за исключением бета-адреноблокаторов. В этих условиях в качестве факторов риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму выступают показатели: возраст больных, размер левого предсердия, фракция выброса левого желудочка и суточная предсердная эктопическая активность, по которым сопоставляемые группы существенно различались. Это позволило использовать указанные признаки для расчета индивидуального суммарного риска. Расчет последнего обеспечил возможность высокоточной оценки прогноза у больных обсуждаемой категории по результатам дискриминантного анализа [17].

С методических позиций представляется актуальным, что последовательное использование методов многомерной статистики позволяет выделять лиц с неопределенным прогнозом, за счет чего увеличивается точность прогнозирования. В прогностическом отношении представляется перспективной возможность индивидуальных повторных расчетов индекса суммарного риска с целью коррекции терапевтической тактики.

Выводы.

1. У больных ИБС риск трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму возрастает с увеличением возраста, размера левого предсердия, предсердной эктопической активности и при снижении фракции выброса левого желудочка.

2. Предложенная оценка суммарного риска трансформации пароксизмальной ФП в постоянную форму характеризуется высокой прогностической точностью.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the registry on Cardiac rhythm disorders assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J*. 2012;163:887–893.

2. Nieuwlaat R, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation. Results of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1690–1698.

3. Suzuki T, Yamazaki T, Ogawa S, et al. Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: results from the Japanese Rhythm Management Trial II for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM II Study). *Heart Rhythm*. 2011;8:1831–1836.

4. Kato T, Yamashita T, Sagara K, et al. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation—observations from a 14-year follow up study. *Circ J*. 2004;68:568–572.

5. Hirayama Y, Atarashi H, Kobayashi Y, et al. Long-term effects of upstream therapy on paroxysmal atrial fibrillation in patients without overt heart diseases. *Int Heart J*. 2009;50:141–151.

6. Tsang T.S.M., Barnes M.E., Miyasaka Y et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008; 29(18): 2227–2233.

7. Pappone C, Vicedomini G, Augello G, et al. Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized 4-year follow-up trial: the APAF study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:808–814.

8. Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(8):725–731.

9. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 2005;149:489–496.

10. Potpara T, Stankovic G, Beleslin B, et al. A 10-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation: implications of arrhythmia progression on prognosis. The Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Eur Heart J*. 2011;32:621–642.

11. Budeus M, Felix O, Hennersdorf M, et al. Prediction of conversion from paroxysmal to permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:243–252.

12. Sisti A, Leclercq JF, Halimi F, et al. Evaluation of time course and predicting factors of progression of paroxysmal or persistent atrial fibrillation to permanent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014; 37:345–355.

13. Senoo K, Suzuki S, Otsuka T, et al. Progression to the persistent form in asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78:1121–1126.

14. Jongnarangsin K, Suwanagool A, Chugh A, et al. Effect of catheter ablation on progression of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:9–14.

15. Uchiyama T, Miyazaki S, Taniguchi H, et al. Six year follow-up of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77:2722–2727.

16. Pokushalov E, Romanov A, Melis M, et al. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy vs re-ablation. *Heart Rhythm*. 2013;10:1418.

17. Ivanov SYu, Bondarenko BB. A method for determining the risk of transformation of paroxysmal atrial fibrillation into its permanent form in patients with ischemic

heart disease. Patent on the application 2010145907, 10.11.2010. In Russian [Иванов С. Ю., Бондаренко Б. Б. Способ определения риска трансформации пароксизмальной фибрилляции предсердий в её постоянную форму у больных с ишемической болезнью сердца. Патент по заявке No 2010145907 от 10.11.2010г]

Информация об авторах:

Иванов С. Ю., к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Б.Б., д.м.н., профессор, заведующий НИЛ профилактической кардиологии ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sergey Yu. Ivanov, PhD, researcher, Research Laboratory for preventive cardiology Almazov National Medical Research Centre;

Boris B. Bondarenko, PhD, MD, professor, Head of the Research Laboratory for preventive cardiology Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.132-089.819.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОККЛЮЗИИ ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Чернявский М.А., Зверева Е.Д., Гурьев В.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Зверева Екатерина Дмитриевна
ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: katerina_zvereva@icloud.com

Статья поступила в редакцию 12.06.2017
и принята к печати 03.08.2017.

Резюме

Для ознакомления представлен клинический случай одноэтапного эндоваскулярного лечения окклюзии терминального отдела аорты и подвздошных артерий — синдрома Лериша. Осложнений в ходе лечения не было. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Подробно описана техника выполнения операции. Таким образом, этим методом возможно эффективно и безопасно выполнить лечение синдрома Лериша и, в отличие от открытых реконструктивных вмешательств, с меньшей травматичностью.

Ключевые слова: эндоваскулярное лечение; стентирование подвздошных артерий; синдром Лериша.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 12–16.

CLINICAL CASE OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE OCCLUSION OF THE INFRARENAL AORTA

Chernyavsky M.A., Zvereva E.D., Guryev V.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina D. Zvereva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: katerina_zvereva@icloud.com

Received 12 June 2017; accepted 03 August 2017.

Abstract

We introduce the clinical case of a one-stage endovascular treatment of aortoiliac occlusion, the Leriche syndrome. There were no complications during the treatment. The patient is discharged in a satisfactory condition. The technique of performing operation is described in details. Thus, this method is possible to effectively and safely treatment of Leriche's syndrome and, in contrast to open reconstructive interventions with less trauma.

Key words: endovascular treatment; Stenting of the iliac arteries; Leriche syndrome.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (3): 12–16.

Введение

Хронические облитерирующие заболевания аорты и артерий нижних конечностей составляют более 20% от всех видов сердечно-сосудистой патологии, что соответствует 2–3% от общей численности населения [1]. Первое описание этого заболевания относится к XIX в., когда в 1814 г. Graham впервые описал окклюзию бифуркации аорты. Первое подробное описание клинической картины было представлено в 1923 г. R. Leriche, который детально проанализировал серию наблюдений за больными молодого возраста и назвал это заболевание “aortitis terminalis”. Главной особенностью данной патологии является неуклонно прогрессирующее течение, характеризующееся нарастанием выраженности перемежающейся хромоты и переходом ее в постоянный болевой синдром или гангрену, которая возникает у 15–20% больных [2]. Летальность после реконструктивных операций, ранее составлявшая 2–13% [3], в настоящее время в ведущих клиниках России не превышает 1,2% [4]. Что связано с широким внедрением в клиническую практику малоинвазивных методов лечения.

Основными способами лечения окклюзии аортоподвздошного сегмента (синдрома Лериша) являются открытые реконструктивные операции в объеме аортобедренного шунтирования и эндоваскулярные вмешательства [4–6]. Однако традиционные хирургические реконструкции часто ограничены наличием у пациентов тяжелой сопутствующей патологии и факторов риска [7–9], поэтому, по мнению многих специалистов, реальной альтернативой открытым хирургическим способам коррекции хронической ишемии нижних конечностей при аортоподвздошных формах становятся эндоваскулярные вмешательства — ангиопластика со стентированием подвздошных артерий [10]. Многоуровневое и диффузное поражение аортоподвздошного сегмента является основной причиной отказа от выполнения эндоваскулярных операций. Однако критерии исключения до конца не определены. Несмотря на актуальность этой проблемы, в литературе ей уделено мало внимания.

Клинический случай

Пациент Х., 47 лет, поступил в клинику для хи-

рургического лечения хронической окклюзии инфраренального отдела аорты и подвздошных артерий. Из анамнеза известно, что впервые пациент начал отмечать боли в икроножных мышцах при ходьбе в 2010 г. В июне этого же года обратился к сосудистому хирургу города Пскова с жалобами на боль и чувство онемения в левой нижней конечности (в области голени) при ходьбе на длительные расстояния, около 2 км. Рекомендованная консервативная терапия Тренталом без эффекта, больше к хирургам не обращался. В августе 2016 г. резкое снижение дистанции безболевого ходьбы до 100 метров. Повторно обратился к сосудистому хирургу. В декабре 2016 г. выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ангиография брюшного отдела аорты. Поставлен диагноз — окклюзия инфраренального отдела аорты и подвздошных артерий. В январе 2017 г. выполнена периаортальная симпатэктомия. На шестые сутки в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение. Рекомендованную терапию принимал не в полном объеме. Клиника хронической артериальной недостаточности (ХАН) с прогрессированием и уменьшением дистанции безболевого ходьбы до 50 метров. В мае 2017 г. направлен в клинику ФГБУ «НФМИЦ им В. А. Алмазова» для дообследования и дальнейшим решением вопроса о тактике лечения. С учетом в анамнезе неэффективности консервативного и открытого хирургического вмешательства (симпатэктомии) принято решение выполнить транскатетерную реканализацию окклюзии аорты и подвздошных артерий.

Интраоперационно, на контрольной аортографии: хроническая окклюзия в инфраренальном отделе аорты на уровне III-IV поясничного позвонка, хроническая окклюзия общих подвздошных артерий (ОПА). Ретроградным доступом, последовательно, из правой и левой общей бедренной артерии (ОБА) через область окклюзии правой и левой ОПА, в истинный просвет аорты, проведены проводники “Radifocus M Stiff Type” (0,035” - 260 см). Последовательная преддилатация области окклюзии ОПА и аорты баллонным катетером Power Flex 5 мм x 150 мм. По методике “Kissing” в измененную область аорты, от уровня II-III поясничного позвонка (на ~1,5 - 2 см ниже почечных артерий) до уровня проксимальных третей НПА имплантированы нитиноловые саморасширяемые стенты “S.M.A.R.T. Control” 200x9 мм. Финальная “Kissing” постдилатация стентированного сегмента баллонными катетрами “Power Flex” 9мм x 6 см (р=6 атм). Контрольная аортография: восстановлен антеградный кровоток. Область стентирования без

признаков диссекций и экстравазации контрастного препарата. Ранний послеоперационный период без осложнений. Клинически — отсутствие болей в нижних конечностях при ходьбе и в покое. Контрольная МСКТ на вторые сутки после операции: стенты проходимы, проксимальный конец стента продолжающегося в правую ОПА расположен на 1,0 см ниже устья почечных артерий, проксимальный конец стента, продолжающегося в левую ОПА расположен на 1,8 см ниже устья правой ПА. Стенты образуют Х-образный перекрест на уровне дистального отдела брюшной аорты.

Просветы стентов контрастированы, признаков экстравазации контрастного препарата не обнаружено. Вне стентов просвет брюшной аорты контрастирован, признаков диссекции не получено. Объективно отмечается отчетливая пульсация артерий нижних конечностей на всех уровнях. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на шестые послеоперационные сутки. Рекомендована двойная дезагрегантная терапия на 6 месяцев после операции, наблюдение сосудистого хирурга с УЗДГ 1 раз в 6 месяцев.

Обсуждение

По данным Покровского А.В., число больных с синдромом Лериша увеличивается с возрастом и после 60 лет выявляется у 5-7% населения [11]. При естественном течении атеросклеротического поражения при синдроме Лериша более трети больных умирают в первые 5-8 лет от начала болезни, а в 25-50% случаев за этот же срок проводится ампутация пораженной конечности. Количество ампутаций достигает 10-20%, а летальность - 15%. Аорто-бифеморальное шунтирование является одним из наиболее эффективных вариантов реконструкции при синдроме Лериша. Систематический обзор 25 исследований аортобифеморального шунтирования, проведенных с 1970 по 1996 гг. [14], показал летальность 4,4% и уровень осложнений 12,2%. В последние годы большой интерес представляют эндоваскулярные методы лечения (реканализация, с ангиопластикой и стентированием, эндопротезирование), которые в настоящее время в мире завоевывают всю большую популярность. Хотя эндоваскулярное лечение стало вариантом выбора для лечения аорто-подвздошных окклюзий, хирургическое лечение, на данный момент, остается золотым стандартом [12]. Однако неизменное развитие эндоваскулярных технологий в сочетании с прогрессивно растущим уровнем опыта эндоваскулярных хирургов существенно улучшило показатели успешности реканализации у пациентов со сложными аорто-подвздошными поражениями [13]. Так, применение методики

“kissing” в сочетании с новыми модификациями стентов и баллонных катетеров свело к минимуму частоту интра- и послеоперационных осложнений [15-17]. Согласно проводимому мета-анализу, в котором оценивались результаты эндоваскулярной реконструкции с 2000 по 2010 гг., сообщается о 5-летней первичной проходимости 65% стентов. Большинство прооперированных пациентов испытывали клиническое улучшение симптомов и сохраняли первичную проходимость стентированного сегмента в 60-86% случаев при 4-летнем или 5-летнем наблюдении. Вторичные показатели проходимости, после повторного вмешательства, составили от 80% до 98% в течение того же периода наблюдения и схожи с результатами хирургического лечения. Более свежие данные, оценивающие эндоваскулярное лечение пациентов с поражением типа D, показали уровень успеха в 91,6%, 77,9% 5-летней первичной проходимости и 30,5% основных неблагоприятных сердечно-сосудистых и конечных событий. Частота первичной проходимости была значительно ниже у пациентов с поражением TASC D по сравнению с пациентами, которые подвергались эндоваскулярному лечению поражений TASC A-C [19]. Наиболее распространенным осложнением, связанным с эндоваскулярным вмешательством, является место сосудистого доступа, и проявляется кровотечением и образованием гематомы. Разрыв артерии — редкое осложнение, встречающееся в 0,5% - 3,0% всех случаев. Так же не является фатальным и можно успешно исправить, имплантировав покрытый стент (стент-графт). Дистальная эмболизация — еще одно серьезное осложнение чрескожной реваскуляризации. В случаях дистальной эмболизации может быть предпринята попытка аспирации или механической тромбэктомии. Если эндоваскулярная тромбэктомия не удастся, может потребоваться хирургическая эмболэктомия [20].

Выводы

1. Реканализация и стентирование являются операциями выбора у больных с хронической окклюзией аорто-подвздошного сегмента.
2. Баллонная ангиопластика и стентирование показали высокую эффективность, хороший ангиографический результат, отсутствие ранних послеоперационных осложнений и хорошую проходимость артерий в раннем периоде наблюдения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Dormandy J, Mahir M, Ascady G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *The Journal of cardiovascular surgery*. 1989;30(1):50-57.
2. Stoffers HEJH, Kaiser V, Knottnerus JA. Prevalence in general practice. In: Fowkes FGR, ed. *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease*. London: Springer-Verlag, 1991:109-115.
3. Spiridonov AA, Fitileva EB, Arakelyan VS. Dependence of mortality in surgical treatment of chronic lower limb ischemia. *Annals of surgery*. 1996;1:62-66. In Russian. [Спиридонов А.А., Фитилева Е.Б., Аракелян В.С. Пути снижения летальности при хирургическом лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Анналы хирургии*. 1996; 1: 62-66].
4. Alekhan BG, Olesh M, Spiridonov AA, et al. Multi-stage endovascular treatment (recanalization, balloon dilatation, stenting) of a patient with atherosclerotic lesion of the arteries of the lower limbs. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 1995;5:77-79. In Russian. [Алекхан Б.Г., Олеш, М., Спиридонов, А.А. и др. Многоэтапное эндоваскулярное лечение (реканализация, баллонная дилатация, стентирование) больного с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1995; 5: 77-79].
5. Zhivarev GV, Korotkoe NI, Aleksandrov AL, et al. Outcomes of aortoscopic shunting in Leriche syndrome. III All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons. 1996; 253. In Russian. [Живарев Г.В., Короткое Н.И., Александров А.Л. и др. Исходы аортобедренного шунтирования при синдроме Лериша. III Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. 1996; 253].
6. Kazanchyan PO, Popov VA, Debelyy YuV, et al. Aorto-ileum-femoral reconstructions by the method of eversion endarterectomy. Reasonable return to the past. *Angiology and vascular surgery*. 1999;5:71-80. In Russian. [Казанчян П.О., Попов В.А., Дебелый Ю.В. и др. Аорто-подвздошно-бедренные реконструкции методом эверсионной эндартерэктомии. Разумный возврат к прошлому. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1999; 5: 71-80].
7. Guch AA, Vereshchagin SV, Kondratyuk VA. Determination of indications for primary X-ray endovascular artery prosthetics of the ileum-femoral segment. *Echography*. 2000; 1: 155-158. [Гуч А.А., Верещагин С.В., Кондратюк В.А. Определение показаний к первичному рентгеноэндоваскулярному протезированию артерий подвздошно-бедренного сегмента. *Эхография*. 2000; 1: 155-158].
8. Rabkin IKh. X-ray endovascular surgery. *Surgery*. 1980; 4: 82-88. [Рабкин И.Х. Рентгеноэндоваскулярная хирургия. *Хирургия*. 1980; 4: 82-88].
9. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, et al. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology*. 2004; 232(2): 491-498.
10. Ponc D, Jaff MR, Swischuk J. et al. The Nitinol SMART stent vs Wallstent for suboptimal iliac artery angioplasty: CRISP-US trial results. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2014; 15(9): 911-918.
11. Pokrovsky AV, Spiridonov AA, Kazanchyan PO, Karimov ShI. Chronic occlusive diseases of the abdominal aorta and its branches. Tashkent: Medicine, 1982: 319. In Russian. [Покровский А.В., Спиридонов А.А., Казанчян П.О., Каримов Ш.И. Хронические окклюзионные забо-

левание брюшной аорты и ее ветвей. Ташкент: Медицина, 1982: 319].

12. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007; 33(1): S1-S75.

13. Verma H, Baliga K, George RK, et al. Surgical and endovascular treatment of occlusive aortic syndromes. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2013; 54(1 Suppl 1): 55-69.

14. de Vries S, Hunink M. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: A meta-analysis. *Journal of Vascular Surgery*. 1997; 26(4):558-569.

15. Palmaz JC, Encarnacion CE, Garcia OJ, et al. Aortic bifurcation stenosis: treatment with intravascular stents. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1991; 2(3): 319-323.

16. Mwipatayi BP, Thomas S, Wong J, et al. A comparison of covered vs bare expandable stents for the treatment of aortoiliac occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 2011; 54(6): 1561-1570.

17. Grimme FA, Goverde PA, Van Oostayen JA, et al. Covered stents for aortoiliac reconstruction of chronic occlusive lesions. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(3): 279-289.

18. Ye W, Liu CW, Ricco JB, et al. Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *Journal of vascular surgery*. 2011; 53(6): 1728-1737.

19. Suzuki K, Mizutani Y, Soga Y, et al. Efficacy and safety of endovascular therapy for aortoiliac TASC D Lesions. *Angiology*. 2017; 68(1): 67-73.

20. Clair DG, Beach JM. Strategies for managing aortoiliac occlusions: access, treatment and outcomes. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2015; 13(5): 551-563.

Информация об авторах:

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий НИО сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зверева Екатерина Дмитриевна, аспирант кафедры хирургических болезней, м.н.с. НИО сосудистой и гибридной хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гурьев Валентин Валерьевич, аспирант кафедры хирургических болезней, м.н.с. НИЛ интервенционной кардиологии, рентген-хирург РХМДиЛ №2 ФГБУ «НФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Michail A. Chernyavsky, MD, PhD, head of research department of vascular and endovascular surgery of Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina D. Zvereva, MD, cardiovascular surgeon, PhD student, department of surgical disease, Almazov National Medical Research Centre;

Valentin V. Guryev, MD, endovascular surgeon, PhD student, department of surgical disease, Almazov National Medical Research Centre.

ЦИКЛОВАЯ НАПОРНО-РАСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

Подволоцкий Н.М.¹, Подволоцкий М.Н.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Государственный университет морского и речного флота имени адмирала С. О. Макарова», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное бюджетное учреждение «Войсковая часть 26826», Владивосток, Россия

Контактная информация:

Подволоцкий Николай Михайлович
ФГБОУ ВО «Государственный
университет морского и речного флота
имени адмирала С. О. Макарова»,
ул. Двинская, д. 5/7, Санкт-Петербург,
Россия, 198035
E-mail: kaf_tckvu@gumrf.ru

Статья поступила в редакцию 01.02.2017
и принята к печати 23.05.2017.

Резюме

Цель исследования. Поиск адекватности параметров подачи крови в сердечно-сосудистую систему с помощью насоса аппаратов искусственного кровообращения (АИК) параметрам естественного кровообращения на основе построения напорно-расходной характеристики левого желудочка сердца, по данным существующих в медицинской литературе экспериментов. **Материалы и методы.** Основой для построения напорно-расходной характеристики левого желудочка сердца послужили поликардиограммы, которые получены в результате наиболее точного эксперимента. Используемые для построения характеристики сердца поликардиограммы учитывают колебания расхода и давления после закрытия аортального и клапана. **Результаты.** Получена цикловая напорно-расходная характеристика левого желудочка сердца в координатах давление — расход. Площадь полученной характеристики в принятых координатах представляет цикловую мощность левого желудочка сердца, включая затраты мощности на закрытие аортального клапана. **Заключение.** Полученная напорно-расходная характеристика левого желудочка сердца позволяет уточнить энергетические затраты на совершение сердечного цикла, уточнить законы подачи и напора для насосов АИК, при дальнейшей статистической обработке существующих поликардиограмм полученная характеристика сердца может служить уточнением существующих диагностических приёмов, выполняемых по развёртке параметров расхода и давления, а также самостоятельным диагностическим параметром, может также использоваться при моделировании системы кровообращения.

Ключевые слова: напорно-расходная характеристика сердца, левый желудочек сердца, цикловая мощность, цикловая напорно-расходная характеристика левого желудочка сердца.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 17–22.

CYCLIC PRESSURE-FLOW RATE CHARACTERISTIC OF THE LEFT VENTRICLE OF HEART

Podvolotsky N. M.¹, Podvolotsky M. N.²

¹ Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping,
St Petersburg, Russia

² Military Unit #26826, Vladivostok, Russia

Corresponding author:

Nikolay M. Podvolotsky
Admiral Makarov State University of
Maritime and Inland Shipping
Dvinskaya str. 5/7, St Petersburg, Russia,
198035
E-mail: kaf_tckvu@gumrf.ru

Received 01 February 2017; accepted 23
May 2017.

Abstract

Purpose. Search of adequacy of parameters of supplying of the blood in warmly vascular system by means of the pump of heart- assist device to parameters of a natural circulation on the basis of creation of the sure-flow rate characteristic of the left ventricle of heart according to existing in medical literature experiments. **Materials and methods.** Basis for construction pressure-flow rate characteristic of the left ventricle of heart polycardiograms, which are received as a result of the most exact experiment, served. The characteristics of the polycardiogram used for construction consider fluctuations of an expense and pressure after closing of the aortal valve. **Results.** The cyclic pressure-flow rate characteristic of the left ventricle of heart in coordinates pressure-flow rate. The area of the received characteristic in the accepted coordinates represents cyclic power of a left ventricle of heart, including power costs of closing of the aortal valve. **Conclusion.** The received pressure-flow rate characteristic of the left ventricle of heart allows to specify a metabolic cost on commission of a cordial cycle, to specify laws of the supply and a pressure for pumps, at further static processing of the existing polycardiograms the received characteristic of heart can serve as specification of the existing diagnostic receptions which are carried out on development of parameters of an expense, pressure and also independent diagnostic parameter, can be also used when modeling the blood circulatory system.

Key words: pressure-flow rate characteristic left ventricle of heart, cyclic power, cyclic pressure-flow rate characteristic of the left ventricle of heart.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (3): 17–22.

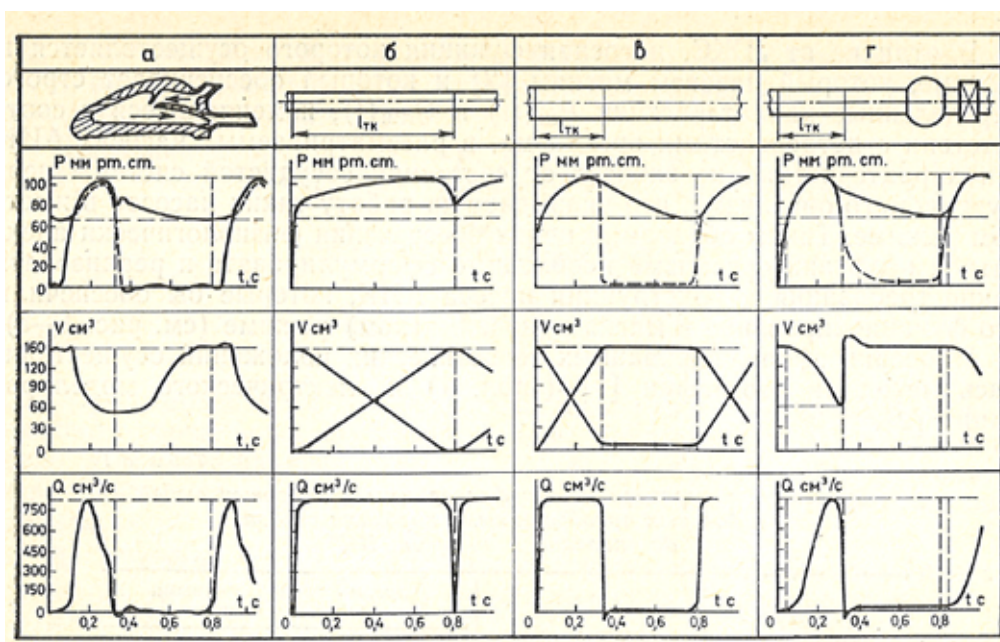
С момента появления аппаратов искусственного кровообращения (АИК) актуальна задача поиска адекватности подачи крови в сердечно-сосудистую систему с помощью насоса параметрам естественного кровообращения.

Как следует из работы [1], при поиске закона подачи насоса используют характеристики изменения во времени циклового давления, циклового объема и циклового расхода (рис. 1). Применение таких характеристик и их анализ позволяют работать в области параметров, близких к естественному кровообращению, что отвечает практическим потребностям.

Для дальнейшего совершенствования характеристик насосов (АИК) предлагается характери-

стики давление-время и расход-время объединить, и построить их в координатах давление (напор) — расход, исключив координату времени. Основанием для построения напорно-расходной характеристики служит то обстоятельство, что любому времени сердечного цикла соответствуют две координаты циклового давления (напор) и расход (рис. 1). В результате получим круговую цикловую диаграмму. Площадь, заключенная внутри кругового цикла в координатах давление-расход, представляет цикловую работу сердца. Таким образом, появляется дополнительный параметр для уточнения соответствия характеристик насосов АИК реальным параметрам естественного кровообращения.

Рисунок 1. Идеализированные характеристики давления P , объемов V и потоков Q для левого желудочного сердца



(а) и роликовых насосов (б — двухроликовый насос, жесткий режим; в, г — однорولیковый насос, жесткий и мягкий режим).

Рассмотрим принципиальную возможность построения напорно-расходной характеристики левого желудочка сердца по материалам, имеющимся в современной медицинской литературе.

Для построения напорно-расходной характеристики сердца нужны поликардиограммы, которые содержали бы данные по давлению и расходу через аорту, как функцию времени.

Для поставленной задачи пригодны результаты эксперимента по замерам параметров давления и расхода за время сердечного цикла в левом желудочке сердца, а также в аорте рис. 2 [2, 3].

Рисунок 2 содержит необходимые данные для построения характеристики напор-расход сердца для большого круга кровообращения (БКК). Нижняя часть графика представляет цикловой расход (мл/с), а средняя — цикловой напор в мм рт. ст. Каждому значению расхода соответствует свой напор в любой момент времени цикла, что положено в основу построения напорно-расходной характеристики сердца.

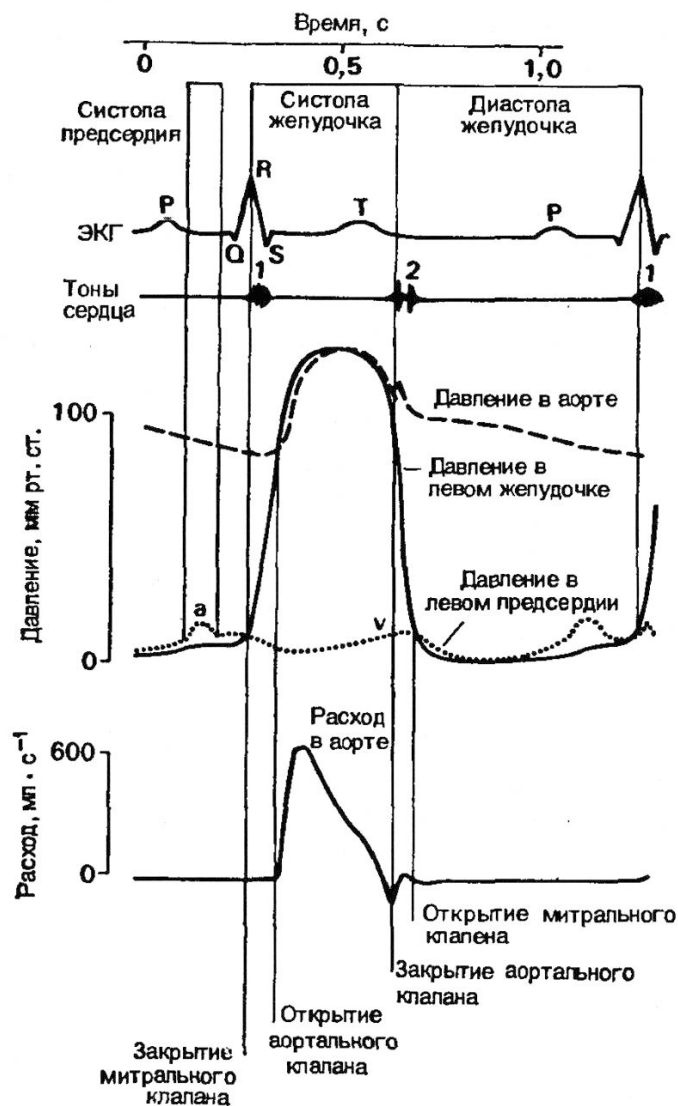
Изложенные выше данные позволяют представить напорно-расходную характеристику сердца для БКК, как первое приближение (рис.3). Она имеет вид кругового цикла, совершаемого против часовой стрелки, представляющего траекторию движения рабочей точки системы сердце — сосуды и характеризуемую величинами напора и расхода в любой момент времени.

Напорно-расходная характеристика обозначена буквами abcdefgha, см. рис. 3, и состоит из систолы abcd и диастолы defgha. Буквами на рис. 3 обозначены: а-диастолическое давление в момент открытия аортального клапана; b-максимальный цикловой расход; с — систолическое давление; d — начало закрытия аортального клапана; e, f и g — отрицательная и положительная амплитуды колебания напора и расхода в период закрытия аортального клапана; d и h — начало и конец закрытия аортального клапана.

Площадь ограниченная abcdefgha, относится к цикловой мощности сердца для БКК в координатах цикловой напор — цикловой расход. Значения площади расположенные справа от оси напоров характеризуют положительную часть мощности, расходуемую на подачу крови в сосудистую систему. Слева от оси напоров расположены площадки отрицательных значений мощности, вызванные обратным током крови необходимым для закрытия аортального клапана. К цикловой мощности сердца каждого большого круга кровообращения необходимо отнести сумму положительной и отрицательной мощностей, т.к. на формирование обратного тока затрачивается часть мощности развиваемой сердцем в период систолы.

Таким образом, можно утверждать, что напорно-расходная характеристика левого желудочка сердца, в первом приближении, получена.

Рисунок 2. Полусхематическое изображение процессов, происходящих за время сердечного цикла, в левых камерах сердца. Все значения давлений даны по отношению к атмосферному давлению



В качестве первоисточника для получения напорно-расходной характеристики сердца использована поликардиограмма из самого авторитетного в области механики кровообращения издания. Все поликардиограммы, опубликованные в медицинской литературе, подобны, они занимают важное место в объяснении и фактическом подтверждении работы сердца, клапанов и сосудов, т. е. они отражают объективную реальность и типовые закономерности. Это послужило основанием для их использования при построении напорно-расходной характеристики сердца для БКК.

Постановка вопроса о получении полной напорно-расходной характеристики левого желудочка сердца в первом приближении, недостаточное количество исходного рассмотренного материала, а также отсутствие целевых экспериментов, на-

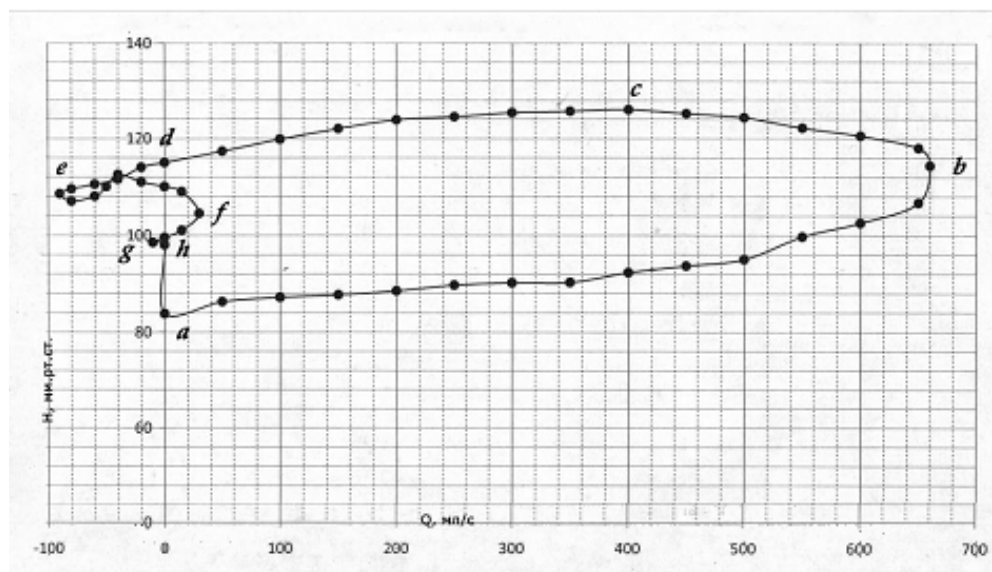
правленных на получение результатов по прямому назначению, не позволяют перейти к обобщению по полученной напорно-расходной характеристике.

Следующим шагом является получение полной напорно-расходной характеристики сердца для нормальной физиологии на основе: обобщения имеющихся в медицинской литературе материалов относящихся к решению рассматриваемого вопроса; проведение специальных целевых экспериментов.

Только получение типовой напорно-расходной характеристики для нормальной физиологии с описанием ее особенностей позволит делать количественные выводы о параметрах работы сердца и далее от типовой напорно-расходной характеристики перейти к диагностике.

По полученным предварительным результатам можно сказать, что на первом этапе наиболее веро-

Рисунок 3. Напорно-расходная характеристика сердца большого круга кровообращения в первом приближении (по источнику [3]): a, b, c, d, e, f, g, h — основные параметры напорно-расходной характеристики



ятное практическое применение напорно-расходная характеристика для левого желудочка сердца может найти при разработке и уточнении параметров АИК. Для их создания рассматриваются три характеристики: напор, расход и объем как функции циклового времени. Предлагаемая напорно-расходная характеристика объединяет все три упомянутых характеристики в одну. С этой точки зрения она является интегральным критерием для АИК, что более прогрессивно.

Выводы.

В первом приближении получена напорно-расходная характеристика для левого желудочка сердца.

Составляющие напорно-расходной характеристики сердца представляют собой площади в координатах напор — расход, ограниченные кривыми, которые проходит рабочая точка сосудистой системы при совершении систолы сердца. Суммарная площадь, ограниченная кривыми, представляет энергетические затраты на совершение систолы.

Полученная напорно-расходная характеристика сердца позволяет решать задачу поиска рабочей точки сердечно-сосудистой системы графическим путем, но эту задачу нельзя считать полностью решенной, так как пока не найдена характеристика сосудистой системы.

Так же полученная напорно-расходная характеристика сердца для систолы большого круга кровообращения не является полной, предстоит найти недостающие напорно-расходные характеристики для правого желудочка, левого и правого

предсердий. Они в сумме с характеристикой левого желудочка представляют полную цикловую напорно-расходную характеристику сердца. Практическая значимость последней состоит в том, что она позволяет найти полную мощность, затрачиваемую на совершение сердечного цикла с учетом обратного тока крови (мощности) на закрытие аортального и легочного клапанов, уточнить закономерности открытия и закрытия сердечных клапанов, уточнить закон подачи крови для аппаратов искусственного кровообращения и т.д.

Но, в данном случае, попытка сделать такие выводы, по первому приближению напорно-расходной характеристики левого желудочка сердца, следует считать недостаточно обоснованными.

Для подобных выводов необходима статистическая обработка имеющихся в литературе поликардиограмм и поиск полной цикловой напорно-расходной характеристики сердца для нормальной физиологии, что явится очередным шагом на пути решения поставленной задачи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nechaev VV, Postnova TB, Tetel'baum IM, Chumak BB, Porfil'ev VE. Physiological analysis and model study of artificial circulation systems with metered-dose pumps. *Biomehanika krovoobrashhenija, dyhaniija i*

biologicheskikh tkanej. Sbornik докладov II Vsesojuznoj konferencii po problemam biomehaniki. 1981; 98-104. In Russian. [Нечаев В.В., Постнова Т.Б., Тетельбаум И.М., Чумак Б.Б., Порфильев В.Е. Физиологический анализ и модельное исследование систем искусственного кровообращения с насосами дозированного расхода. Биомеханика кровообращения, дыхания и биологических тканей. Сборник докладов II Всесоюзной конференции по проблемам биомеханики. 1981; 98-104].

2. Karo K, Pedli T, Shroter R, Sid U. Mechanics of circulation. M.: Mir, 1981. p. 624. In Russian. [Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: Мир, 1981. с. 624].

3. Caro CG, Pedley TJ, Shroter RC, Seed WA. The mechanics of the circulation. New-York: Cambridge University Press, 2011.

Информация об авторах:

Подволоцкий Николай Михайлович, д.т.н., профессор кафедры теплотехники, судовых котлов и вспомогательных установок, Государственный университет морского и речного флота имени адмирала С. О. Макарова;

Подволоцкий Михаил Николаевич, начальник отделения, в/ч 26826 г. Владивостока.

Author information:

Nikolay M. Podvolotsky, Dr Sci, prof, Department of Marine Engineering, Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping;

Michael N. Podvolotsky, chief of department, m.u. 26826 Vladivostok.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Бабий А.П.^{1,2}, Куплевацкая Д.И.², Труфанов Г.Е.¹, Федоров А.В.²,
Воробьев Н.А.², Черкашин М.А.², Березина Н.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Лечебно-
диагностический центр Международного института биологических
систем имени Сергея Березина»

Контактная информация:

Бабий Алексей Петрович
ООО «ЛДЦ МИБС»
ул. 6-я Советская, д. 24-26, Санкт-
Петербург, Россия, 191144.
E-mail: babiy@ldc.ru

Статья поступила в редакцию 17.05.2017
и принята к печати 07.08.2017.

Резюме

Актуальность: Стереотаксическая лучевая терапия является неинвазивным альтернативным иным локальным методикам лечения больных с метастазами в печени. Одним из главных критериев успешного планирования объема облучения является четкая визуализация контура опухоли. МРТ предоставляет дополнительную ценную информацию о границах опухоли и критических структурах, что делает ее выполнение обязательным при сборе анатомо-топографических данных для планирования стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в печени. Использование разных импульсных последовательностей и толщины срезов оказывает влияние на качество визуализации контура мишени, на совмещение КТ и МРТ-данных для выбора объема облучения.

Цель: Повышение качества сбора анатомо-топографических данных методом МРТ для планирования стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастазами в печени.

Материалы и методы: Magnetom Siemens Avanto и Aera RT 1,5Тл. Протокол МРТ: обзорные T2 Cor и T2 Sag 5мм, T1ax VIBE DIXION 1,5мм, T2ax SPACE 2мм, DWI (ADC), T2ax TSE BLADE FS 3мм. С помощью данной методики 15 пациентам с суммарными 20 метастазами в печени была спланирована и выполнена стереотаксическая лучевая терапия.

Результаты: Используемые толщина среза и импульсные последовательности обеспечивают высокое пространственное разрешение, четкую визуализацию контура опухоли, отсутствие технических трудностей при совмещении КТ и МРТ-томограмм на станции планирования и выборе объема облучения.

Заключение: Оптимизация протокола МРТ для сбора анатомо-топографических данных позволила повысить их информативность и диагностическую ценность для планирования СтЛТ у больных с метастазами в печени.

Ключевые слова: МРТ, печень, метастазы, СтЛТ, планирование.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 23–34.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE PLANNING OF STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH LIVER METASTASES

Babiy A.P.^{1,2}, Koplevatskaya D.I.², Trufanov G.E.¹, Fedorov A.V.²,
Vorob'ev N.A.², Cherkashin M. A.², Berezina N.A.²

¹ Almazov National Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

² Dr. Berezin Medical Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexey P. Babiy
Dr. Berezin Medical Institute
6th Sovetskaya str., 24-26,
St Petersburg, Russia, 191144
E-mail: babiy@lde.ru

Received 17 May 2017; accepted 07 August
2017.

Abstract

Background: Extracranial stereotactic body radiation therapy is non-invasive alternative to other local treatment methods of patients with liver metastases. One of the main criteria for successful planning of the irradiation volume is a clear visualization of the contour of the tumor. MRI provides more valuable information about the boundaries of the tumor and critical structures, which makes its implementation mandatory when collecting anatomical and topographic data for the planning of stereotactic radiotherapy in patients with metastases in the liver. The use of different pulse sequences and the thickness of the slices affects the quality of visualization of the contour of the target, the fusion of CT and MRI data to select the irradiation volume.

Objective: Improving the quality of anatomic-topographic data collection using the MRI for planning stereotactic radiation therapy in patients with liver metastases.

Design and methods: Magnetom Siemens Avanto and Aera RT 1.5T. MRI protocol: overview T2 Cor and T2 Sag 5mm, T1ax VIBE DIXION 1.5mm, T2ax SPACE 2mm, DWI (ADC), T2ax TSE BLADE FS 3mm. With the help of this technique 15 patients with a total of 20 liver metastases was planned and executed stereotactic radiation therapy.

Results: Used slice thickness and pulse sequences provide high spatial resolution, clear visualization of the contour of the tumor, the absence of technical difficulties with the fusion of CT and MRI tomograms at the station planning and the selection of the volume exposure.

Conclusion: Optimization of the MRI protocol to collect anatomic-topographic data allowed to increase their informative value and diagnostic value for planning of SBRT in patients with liver metastases.

Key words: MRI, liver, metastases, SBRT, planning

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (3): 23–34.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
СтЛТ — стереотаксическая лучевая терапия
SBRT — stereotactic body radiation therapy

Введение:

Среди жизненно важных органов печень занимает 1-е место по частоте поражения метастатическими

опухолями. Вторичное поражение печени встречается в 50 раз чаще, чем первичные злокачественные опухоли печени [1,2]. Наиболее частыми источниками метастазирования в печень являются опухоли толстой кишки, легкого и молочной железы, реже метастазируют в печень опухоли органов малого таза и забрюшинного пространства, меланома [3,4,5].

Лечение больных с метастатическим поражением печени является актуальной проблемой на стыке

современной гепатохирургии, онкологии, системных методов лечения и радиотерапии. Метод лечения выбирается в зависимости от общего состояния больного, возраста, гистологической характеристики первичной опухоли, количества, размеров и локализации опухолевых узлов, от состояния паренхимы и функции печени [3,6,7,8,9]. Кроме того, важную роль играет доступность того или иного метода лечения в конкретном медицинском центре и осведомленность о таком методе лечащего врача.

Пациентам с нерезектабельным опухолевым процессом или признанным неоперабельными, а также отказавшимся от хирургического лечения, кроме системной радиотерапии, на современном этапе предлагается комплекс малоинвазивных технологий, таких как химиоэмболизация и различные виды локальной деструкции опухоли — абляции [10,11,12,13].

Облучение всего объема печени не нашло широкого применения из-за высокой токсичности, развития RILD-синдрома (поражения печени индуцированные радиацией) [14,15,16].

Развитие инновационных технологий в медицинской технике привело к созданию новых методов планирования лучевой терапии и способов прицельного подведения дозы ионизирующего облучения к опухоли, с максимальной защитой окружающих тканей [17,18].

Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) для пациентов с нерезектабельным опухолевым процессом или признанных неоперабельными является методом выбора для лечения метастазов печени.

По результатам многоцентрового исследования при использовании данного метода в 95% случаев достигается локальный контроль в течение первого года, 92% — через 2 года. При этом двухлетний показатель локального контроля опухолей менее 3,0 см составил 100% [19].

SBRT является безопасным, высокоэффективным методом лечения, значительно расширяющий возможности комбинированного лечения у больных с метастазами в печень [20,21,22,23,24,25,26].

Предлучевая подготовка является одним из главных элементов лучевой терапии. Современное радиотерапевтическое оборудование позволяет проводить 3D-планирование, что дает возможность создать необходимое распределение дозы по всему объему мишени с максимумом в зоне опухоли и снизить до минимума дозовые нагрузки на окружающие ткани. Одним из главных критериев успешного планирования является четкая визуализация контура опухоли [27,28,29].

Одной из главных задач лучевой диагностики при планировании объема облучения является

сбор анатомо-топографических данных методом МРТ и КТ.

Компьютерная томография (КТ) с контрастированием является обязательным этапом выполнения топометрической подготовки.

В настоящее время магнитно-резонансная томография рассматривается как наиболее эффективный метод визуализации поражений печени. Анализ проспективных данных с 1990 по 2010 годы, сравнивающий МРТ и КТ, продемонстрировал превосходство МРТ по чувствительности (90-97%) и специфичности при обнаружении метастазов малого диаметра (< 10 мм) [30].

МРТ позволяет с миллиметровой точностью визуализировать и дифференцировать образования в печени, определять степень их васкуляризации, использовать мультипараметрический подход в оценке опухолевого ответа на проводимое лечение.

МРТ предоставляет дополнительную ценную информацию о границах опухоли и критических структурах, что делает ее выполнение обязательным при сборе анатомо-топографических данных для планирования стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в печени [31,32,33,34,35].

По данным американской коллегии радиологов (ACR) и американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO) для сбора анатомо-топографических данных при трехмерном планировании объема лечения, необходимо использовать компьютерные и магнитно-резонансные томограммы, выполненные с толщиной среза 1,5-3 мм, с последующим совмещением данных на станции планирования, для более точного определения объема облучения [36].

Однако, в руководстве не определены стандарты к условиям сбора анатомо-топографических данных и протоколам МРТ. Использование разных импульсных последовательностей и толщины срезов, оказывает влияние на качество визуализации контура мишени [37,38,39,40,41,42,43,44], на совмещение КТ и МРТ-данных на станции планирования, что в свою очередь может приводить к увеличению выбора объема облучения.

Цель исследования:

Повышение качества сбора анатомо-топографических данных при МР-исследовании для планирования стереотаксической лучевой терапии (СтЛТ) у пациентов с метастазами в печени.

Материалы и методы:

Были проанализированы результаты сбора и совмещения КТ и МРТ-данных для планирова-

Рисунок. 1. Распределение первичных опухолей

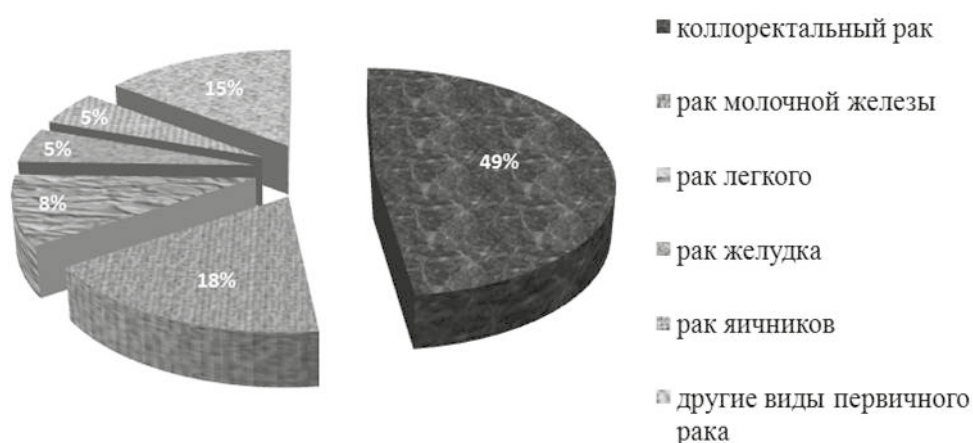
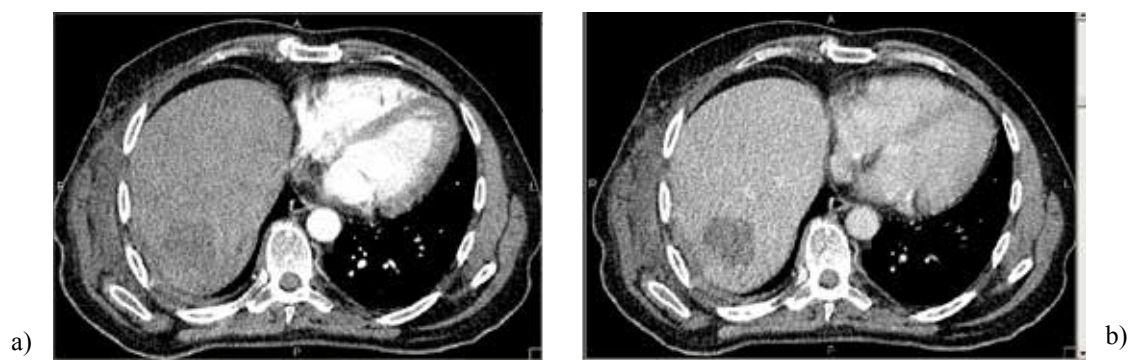


Рисунок. 2. Сбор анатомо-топографических данных методом КТ



а) СТ tra 1,5мм postcontr артериальная фаза;

б) СТ tra 1,5мм postcontr венозная фаза.

Метастаз колоректального рака в VII сегменте печени (а,б), имеет гиповаскулярный тип контрастирования, более четкий контур в венозную фазу (б).

ния СтЛТ у 39 пациентов с метастазами в печени. Средний возраст пациентов составил 53 года (от 38 до 77 лет). У каждого пациента были пролечены от 1 до 5 метастатических очагов в печени размером от 1,0 до 4,5см в диаметре. Общее количество метастазов — 65.

В ходе анализа данных выявлено, что из-за низкого качества МР-данных и технических трудностей при совмещении КТ и МР-томограмм у 20 (51%) пациентов расчет объема облучения выполнялся только по данным КТ. У 19 (49%) пациентов планирование выполнено с использованием КТ и МР-томограмм, без технических трудностей при совмещении данных, с недостаточно четкой визуализацией контура мишени для выбора объема облучения по данным МРТ.

Основной причиной низкого качества МР-данных и технических трудностей при совмещении КТ/МР данных стали: отсутствие единого стандарта условий сбора анатомо-топографических дан-

ных методом КТ и МРТ, недостаточная пространственная разрешающая способность и необходимость сбора данных с помощью нескольких циклов задержки дыхания, что приводило к смещению анатомических структур.

КТ-исследования органов брюшной полости выполнялись на мультиспиральном 16-срезовом томографе Somatom Sensation Siemens с контрастным усилением по стандартной методике.

МР-исследования органов брюшной полости выполнялись на высокопольных томографах Magnetom Avanto и Aera RT Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5Тл.

Протокол МРТ для сбора анатомо-топографических данных при планировании СтЛТ у больных с метастазами в печень включал: обзорные 5мм T2 Cor, T2 Sag, T1 ax VIBE DIXION (фаза-противофаза-противофаза с жироподавлением) 1,5мм, T2 ax SPACE 2 мм, DWI (ADC), T2 ax TSE BLADE FS 3мм.

Рисунок. 3. Набор импульсных последовательностей, обеспечивающих высокую разрешающую способность для сбора анатомо-топографических данных методом МРТ

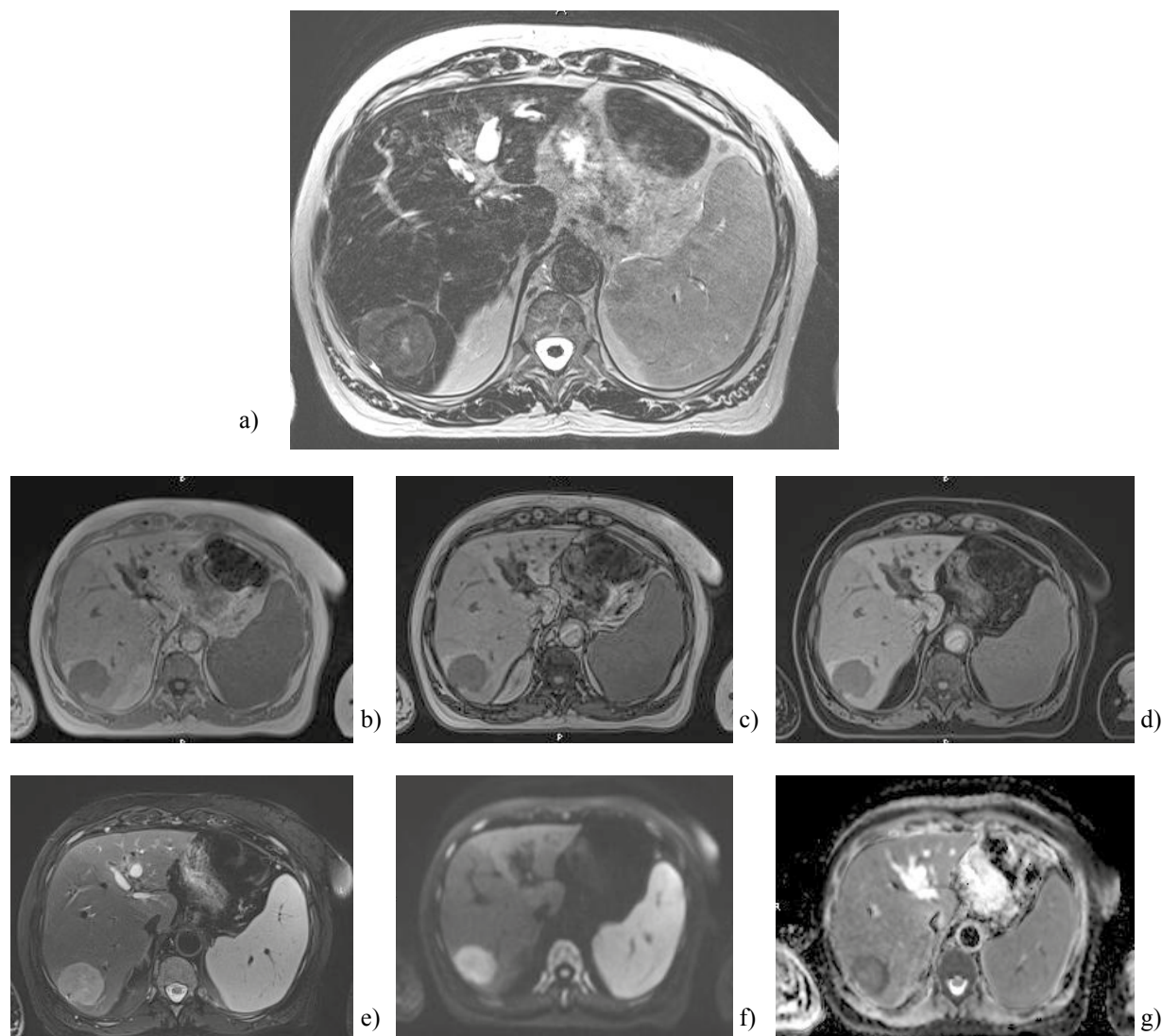


Рис. 3 (a-g). Сбор анатомо-топографических данных методом МРТ, образование в S7 печени.

a) T2 tra SPACE 2мм;

b-d) T1 VIBE DIXION 1,5 мм: b) T1 tra on phase; c) T1 tra off phase; d) T1 tra off phase+FS

e) T2 tra TSE BLADE FS 3мм; f) DWI b-1000; g) ADC.

МР- томограммы, полученные с помощью данных импульсных последовательностей, демонстрируют высокую анатомическую контрастность, четкую визуализацию контура образования.

Результаты:

Основными задачами оптимизации алгоритма сбора анатомо-топографических данных методом МРТ стали:

1. Максимальное приближение условий сканирования к компьютерной томографии, использование минимальной толщины среза при сборе сигнала с одной фазой задержки дыхания, сохранение высокой пространственной разрешающей способности.

2. Решение технических проблем при совмещении КТ и МР-томограмм.

3. Четкая визуализация контура мишени для определения GTV по данным МРТ.

Использование стандартных двухмерных градиентных последовательностей FLASH не решало поставленную задачу, так как не поддавалось достаточной модификации по всем заявленным позициям: слишком толстые сечения, вызывающие «замыливание» контуров вследствие артефактов частичного объема, и отсутствие возможности покрытия срезами всей области за одну задержку дыхания.

Рисунок. 4. Достоинства T2 TSE BLADE FS 3мм

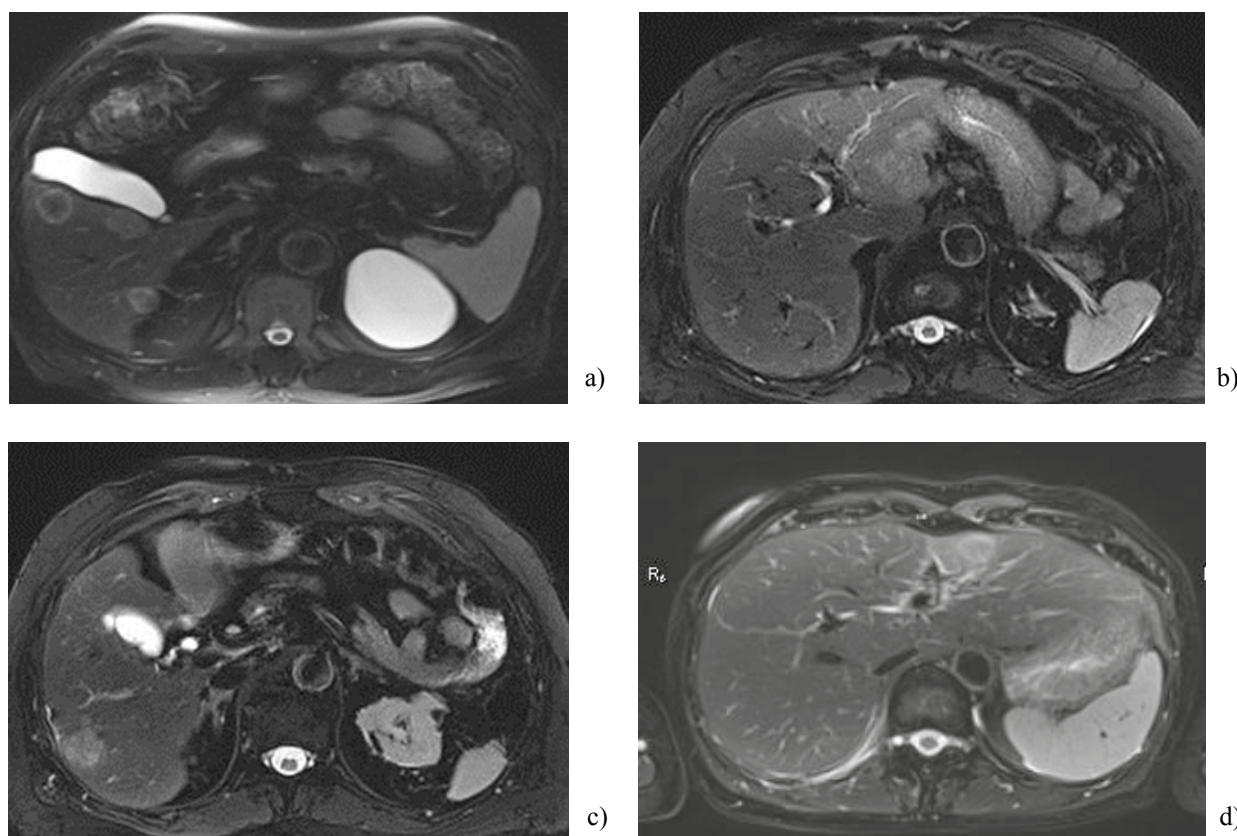


Рис. 4 (a-d). T2 tra TSE BLADE FS 3мм образования в печени.

Импульсная последовательность T2 TSE BLADE FS выполняется на свободном дыхании, обладает высокой анатомической контрастностью, предоставляет исчерпывающую информацию о локализации, структуре, контуре и взаимодействии мишени с критическими структурами. Для сохранения высокой разрешающей способности используется методика расчета TR по дыхательному циклу пациента.

Поэтому в качестве основной использовалась трехмерная последовательность VIBE в режиме DIXON — со сбором сигнала в фазе и противофазе за один проход и возможностью дальнейшего вычисления томограмм Water Image — с подавлением сигнала от жировой ткани. Использование VIBE позволило применить минимальную толщину сканирования — 1,5мм с полным покрытием печени за одну задержку дыхания; длительность последовательности при этом составила 20 секунд. Экспериментальные результаты при сканировании в T2-взвешенном режиме выявили непригодность использования последовательности TurboSpinEcho с задержкой дыхания по тем же причинам, что и FLASH. Поэтому для данного протокола мы применили минимальную толщину среза 3мм, алгоритм сканирования на свободном дыхании с триггером, обеспечивающим синхронизацию цикла дыхания и сбора данных, и дополнительным режимом компенсации динамических артефактов BLADE, дополнив его жироподавлением (FS).

Для достижения толщины среза 2мм использовалась последовательность SPACE. Лимитом ее использования явилось достаточное длительное время сканирования (от 3 до 5 минут) — эта проблема была решена использованием возможности сканирования на свободном дыхании по ретроспективному типу. Совокупной причиной этого фактора и тонких срезов является неполное покрытие печени срезами, что позволяло ее использовать только прицельно.

В ходе применения усовершенствованной методики МРТ для сбора анатомо-топографических данных для планирования СтЛТ были выявлены достоинства и недостатки протоколов высокого разрешения. Достоинства протокола T1 VIBE DIXON: выполняется в условиях идентичным КТ, толщина среза 1,5мм, длительность 20сек, четкая визуализация контура опухоли и меток, возможность использования в трех плоскостях, выбор одной из трех серий для совмещения данных, высокая устойчивость к динамическим артефактам.

Рисунок. 5. Достоинства T1 VIBE DIXION

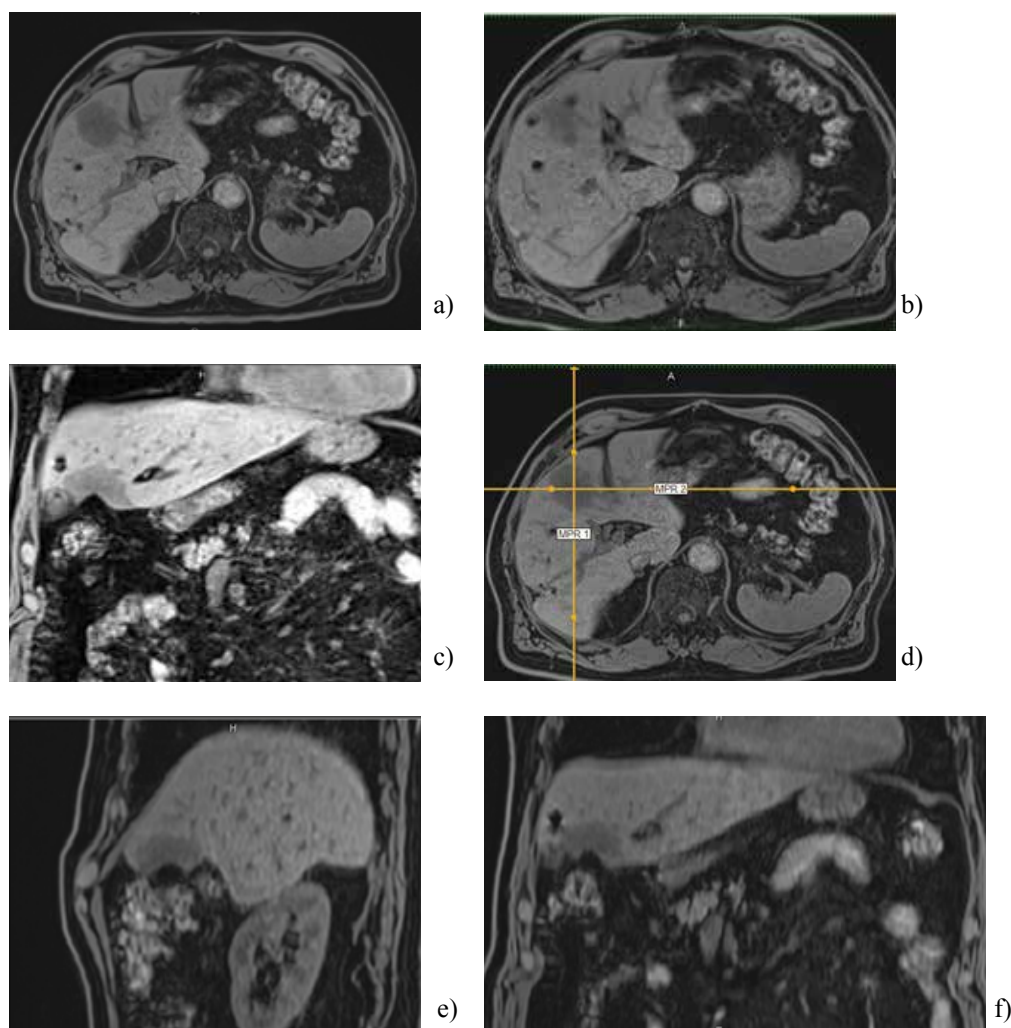


Рис. 5 (a-f). T1 VIBE DIXION 1,5 мм, образование в печени.

a, b) T1 tra off phase+FS;

c) T1 cor off phase+FS; d) T1 tra off phase+FS в режиме MPR;

e) реконструкция Sag; f) реконструкция Cor.

Импульсная последовательность T1 VIBE DIXION обеспечивает четкую визуализацию контура мишени (a), меток в паренхиме печени (b), при необходимости возможность сканирования в дополнительной плоскости (c), обеспечивает перестроение в 3 плоскостях в режиме MPR (d, e, f).

T2 SPACE: достоинства — высокая анатомическая контрастность, возможность детальной оценки морфологических изменений в опухоли; недостатки — высокая чувствительность к динамическим артефактам, относительно длительное время сбора данных.

Для решения этой проблемы использовалась методика расчета TR (времени повторения импульсов) в зависимости от индивидуальных значений дыхательного цикла пациента. Для этого перед первой программой на свободном дыхании выполнялся протокол, несущий функцию скаута. Он позволял получить значение цикла дыхания (Trigger

period) и вычислить необходимое значение TR для программы сбора данных. Вычисление производилось вручную как $TR = (\text{Trigger Period} / 2) - 10\%$. Полученное значение в миллисекундах вводилось в поле TR протокола сканирования.

С помощью данной методики был выполнен сбор анатомо-топографических данных для планирования СтЛТ у 15 пациентов с метастазами в печени. Средний возраст пациентов составил 52 года (от 43 до 72 лет). У каждого пациента были выявлены от 1 до 3 метастатических очагов в печени размером от 1,0 до 3,5 см в диаметре. Общее количество метастазов — 20.

Рисунок 6. Достоинства и недостатки T2 SPACE

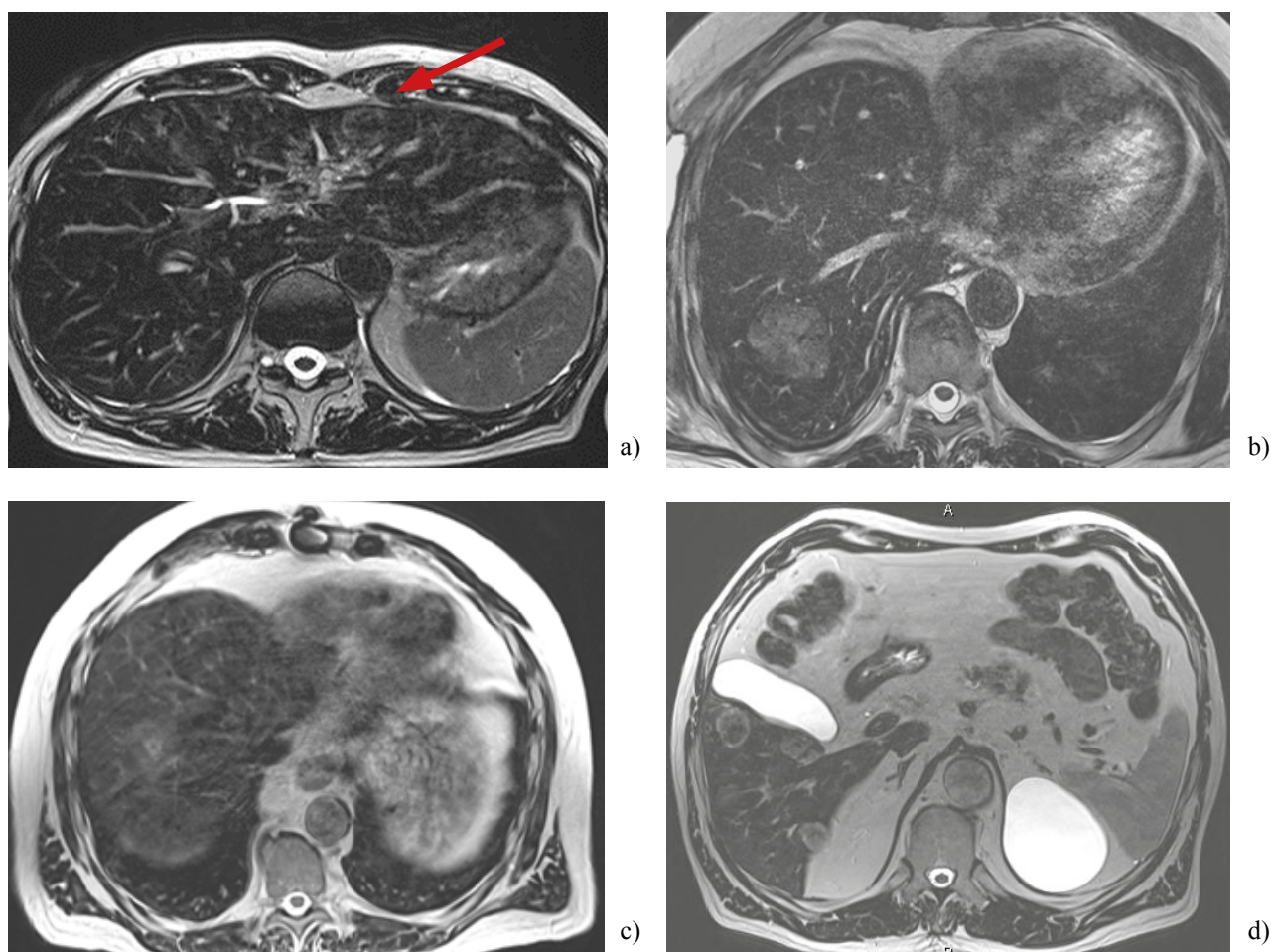


Рис. 6 (a-d). T2 tra SPACE 2мм образования в печени.

Импульсная последовательность SPACE выполняется на свободном дыхании, сбор данных осуществляется по ретроспективному типу, обладает высокой анатомической контрастностью, предоставляет исчерпывающую информацию о локализации, структуре, контуре и взаимодействии мишени с критическими структурами (a, b, d). Высококочувствительна к динамическим артефактам (c).

В ходе совмещения полученных МР и КТ-томограмм на станции планирования во всех наблюдениях было отмечено точное и четкое совмещение костных, мягкотканых структур и внутренних органов. Четкая визуализация контура мишени на МР-томограммах позволила максимально точно определить GTV для выбора объема облучения.

Обсуждение:

Исследование органов брюшной полости выполнялось на выдохе с задержкой дыхания до 20 сек. Это не простая задача не только для онкологических пациентов, но и для пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и легких. Качество сбора МР-данных напрямую зависит от возможности задержки дыхания. Используемая нами методика МРТ для планирования СтЛТ позволила минимизировать дыхательную

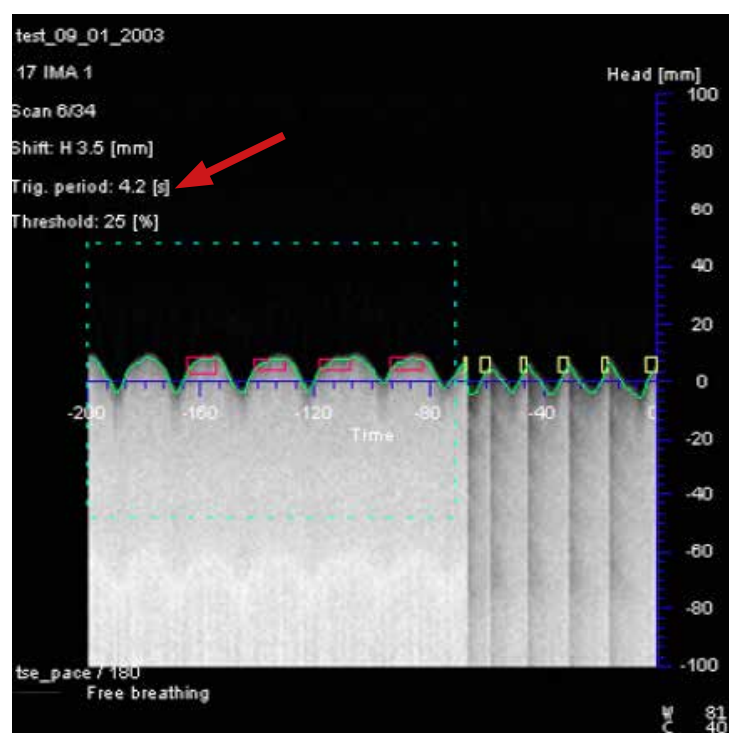
нагрузку на пациента, сохранить высокое качество сбора данных на протяжении всего исследования, снизить общее время сканирования.

Применение данной методики позволяет максимально точно оценить локализацию, структуру, контур, размеры, конфигурацию, морфологические изменения в опухоли (некроз, фиброз, кистозная дегенерация), взаимодействие опухоли с окружающими структурами, визуализировать метки в ткани печени.

Используемая толщина среза и импульсные последовательности обеспечивают высокое пространственное разрешение, четкую визуализацию контура опухоли, отсутствие технических трудностей при совмещении КТ и МРТ-томограмм для более точного выбора объема облучения.

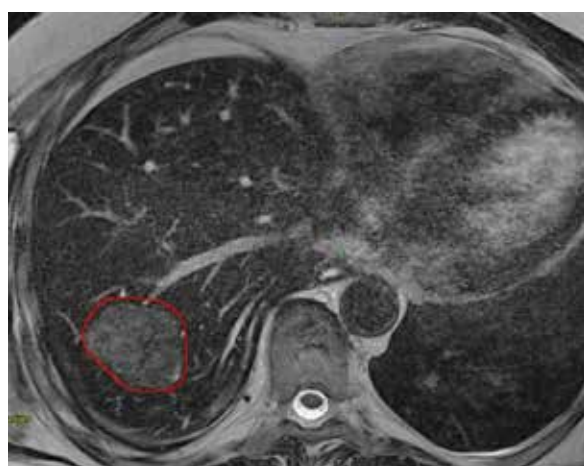
Включение импульсных последовательностей T1 VIBE DIXION 1,5мм, T2 SPACE 2 мм, DWI

Рисунок 7. Пример расчета TR для SPACE и TSE BLADE FS по дыхательному циклу пациента



$$TR = (\text{Trigger Period} / 2) - 10\% = (4,2 / 2) - 0,21 = 1,89 \text{ сек} = 1890 \text{ мсек}$$

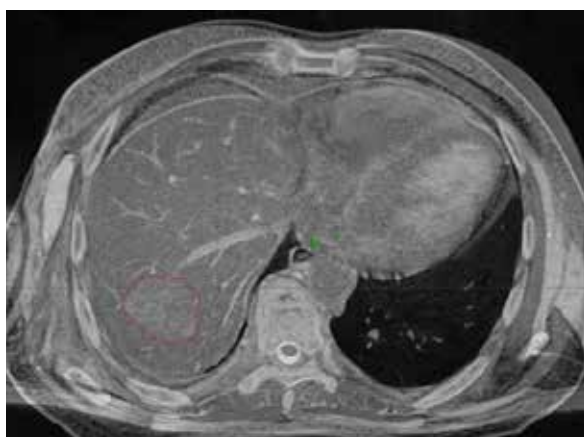
Рисунок 7. Совмещение анатомо-топографических КТ и МР-томограмм для планирования СтЛТ



a)



b)



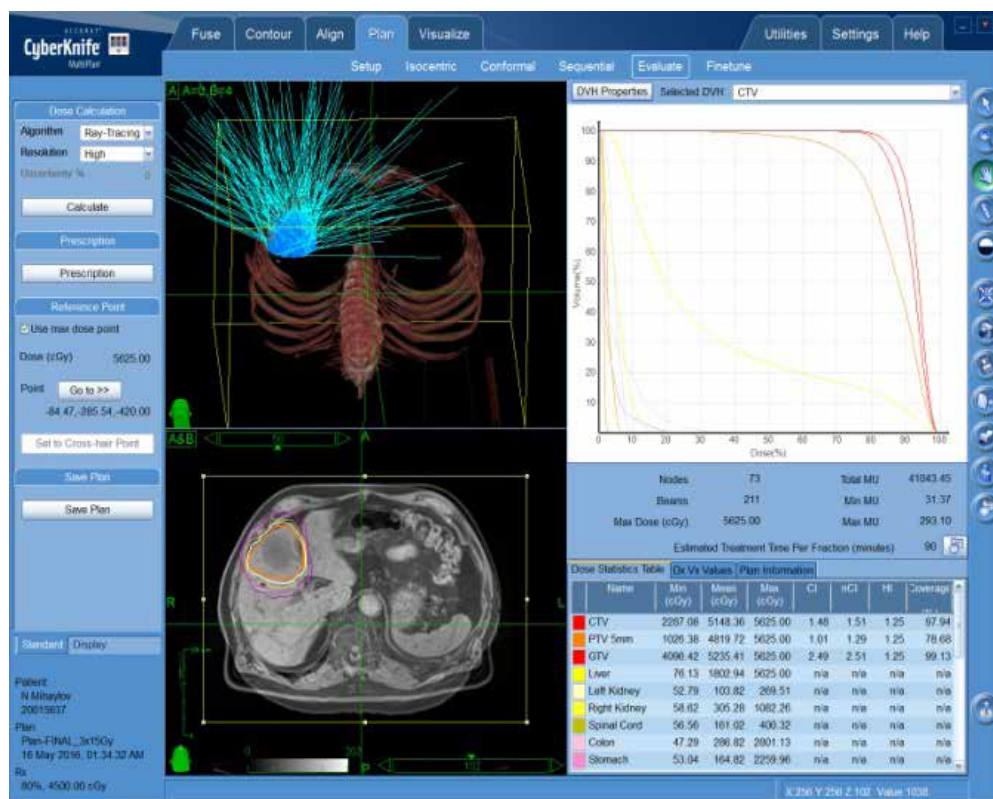
c)

a) T2 tra SPACE 2мм; b) CT tra 1,5мм postcontr венозная фаза;

с) совмещение (FUSION) КТ и МР-данных, оконтуривание мишени (расчет GTV).

Для совмещения МР и КТ-томограмм на станции планирования были выбраны томограммы с максимально четко визуализируемым контуром мишени Т2 SPACE 2мм (а) и КТ ven 1,5мм (б). После совмещения данных (с) обратите внимание на точное и четкое совмещение костных, мягкотканых структур и внутренних органов. Четкая визуализация контура мишени упрощает и повышает точность определения GTV.

Рисунок 9. Оконтурирование мишени, расчет объема облучения, моделирование процесса радиотерапии



(ADC), T2 TSE BLADE FS 3мм в алгоритм МРТ для исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства при оценке эффективности стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в печени позволит применить мультипараметрический подход при разработке комбинированных критериев оценки опухолевого ответа на проведенное лечение.

Использование стандартизированного МР-протокола при сборе анатомо-топографических данных для планирования СтЛТ и в оценке результатов лечения позволит достоверно сравнивать между собой данные различных исследований в рамках одного метода визуализации независимо от того, где и когда было выполнено то или иное исследование.

Выводы:

Оптимизация протоколов при МР-исследовании для сбора анатомо-топографических данных позволило повысить их информативность и диагностическую ценность для планирования СтЛТ у больных с метастазами в печени.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Davydov MI, Maksimovich DI, Zaridze DG. The dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. Bulletin of NN BlokhIn Russian Cancer Research Center RAMS. 2015; 26(Supplement): 1. In Russian [Давыдов М.И., Максимович Д.И., Заридзе Д.Г. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2015; 26(Допол 1):1].
2. LeGolyan MP, Resnick M. Pathobiology of colorectal cancer hepatic metastases with an emphasis on prognostic factors. J. Surg. Oncol. 2010; 102: 898–908.
3. Patiutko YuI, Chuchuev ES, Podluzhnyy DV, et al. SURGICAL TACTICS FOR COLORECTAL CANCER WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES. Colorectal Oncology. 2011; 2:13-20. In Russian [Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении колоректального рака с синхронными метастазами в печень. Онкологическая колопроктология. 2011;2:13-20].
4. Poliakov AN, Podluzhnyy DV, Mamontov KG, et al. Combined treatment of colorectal cancer patients with liver metastases. Pharmateka. 2012; 18:42-49. In Russian [Поляков А.Н., Подлужный Д.В., Мамонтов К.Г. и др. Комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени. Фарматека. 2012;18:42-49].
5. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. Nat Rev Clin Oncol.2011;8(6): 378-382.
6. Mamontov KG, Patiutko YuI, Kotelnikov AG, et al. Medical tactics at metastases of colorectal cancer in the liver with unfavorable prognosis. Annals of Surgical Hepatology.

- 2014;19(4):11-20. In Russian [Мамонтов К.Г., Патютко Ю.И., Котельников А.Г и др. Лечебная тактика при метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом. Анналы хирургической гепатологии. 2014;19(4):11-20].
7. Vozdvizhenskiy MO. Multimodal treatment of primary unresectable liver metastases of colorectal cancer: 5 years of observations. In the collection: New technologies in oncology. Information package of the annual scientific and practical conference. 2014: 30-31. In Russian [Воздвиженский М.О. Мультимодальное лечение первично нерезектабельных метастазов в печень колоректального рака: 5 лет наблюдений. Новые технологии в онкологии. Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции. 2014: 30-31].
8. Isoniemi H, Osterlund P. Surgery combined with oncological treatments in liver metastases from colorectal cancer. *Scand J Surg.* 2011;100(1):35-41.
9. Kosyrev VYu, Dolgushin BI. Radiofrequency thermal ablation in the treatment of patients with hepatocellular cancer and metastatic colorectal cancer in the liver. *The Medical Radiology and Radiation Safety Journal.* 2011;56(3):54-61. In Russian [Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Радиочастотная термоабляция в лечении больных с гепатоцеллюлярным раком и метастазами колоректального рака в печени. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011;56(3):54-61].
10. Kit OI, Gevorkian YuA, Kolesnikov VE, et al. Minimally invasive technologies in treatment of colorectal cancer with liver metastases. *Coloproctology.* 2012; 2:17-20. In Russian [Кит О.И., Геворкян Ю.А., Колесников В.Е и др. Малоинвазивные технологии в комплексном лечении колоректального рака с метастазами в печень. Колопроктология. 2012; 2:17-20].
11. Grebenkin YeN, Chkhikvadze VD, Stanoevich US, Dekhissi YeI. Modern treatment methods of patients with liver metastases of colorectal cancer. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2013; 3:28-32. In Russian [Гребенкин Е.Н., Чхиквадзе В.Д., Станоевич У.С., Дехисси Е.И. Современные методы лечения больных с метастазами колоректального рака в печень. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 3: 28-32].
12. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* 2009;19(5):1206-1213.
13. Fiorentini G, Aliberti C, Mulazzani L, Coschiera P, Catalano V, Rossi D, Giordani P, Ricci S. Chemoembolization in colorectal liver metastases: the rebirth. *Anticancer Res.* 2014; 34(2):575-584.
14. Tkachev SI, Medvedev SV, Romanov DS et al. The role of the stereotactic radiotherapy in treatment of patients with liver metastases. *Problems in oncology.* 2015; 1:40-44. In Russian [Ткачев С.И., Медведев С.В., Романов Д.С и др. Роль стереотаксической радиотерапии в лечении больных метастатическим поражением печени. Вопросы онкологии. 2015;1:40-44].
15. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is stereotactic body radiation therapy an attractive option for unresectable liver metastases? A preliminary report from a phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):336-342.
16. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):810-821.
17. Matiakin GG, Chuprik-Malinovskaya TP, Nasnikova IYu, Emel'yanov IV. Modern possibilities of the radiation therapy in oncology. *Kremlin medicine. Clinical Journal.* 2011;1:47-51. In Russian [Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Насникова И.Ю., Емельянов И.В. Современные возможности лучевой терапии в онкологии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2011;1:47-51].
18. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1047-1057.
19. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1579-1584.
20. Tkachev SI, Patyutko YuI, Medvedev SV, et al. The Efficiency of Stereotaxic Radiotherapy in Patients with Liver Metastases. *Annals of surgical hepatology.* 2016; 21(1):38-43. In Russian [Ткачев С.И., Патютко Ю.И., Медведев С.В и др. Эффективность стереотаксической лучевой терапии у больных с метастатическим поражением печени. Анналы хирургической гепатологии. *Annals of surgical hepatology.* 2016;21(1):38-43].
21. Vorob'ev NA, Andreev GI, Kalesnik AM, et al. Early results of stereotactic radiotherapy in patients with liver metastases. *Russian journal of oncology.* 2014;19(4):22-27. In Russian [Воробьев Н.А., Андреев Г.И., Калесник А.М и др. Ранние результаты применения стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическим поражением печени. Российский онкологический журнал. 2014;19(4):22-27].
22. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(3):190-197.
23. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(2):486-493.
24. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (10):1585-1591.
25. Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, et al. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Oncologist.* 2012;17:1100-1107.
26. Berber B, Ibarra R, Snyder L, et al. Multicentre results of stereotactic body radiotherapy for secondary liver tumours. *HPB (Oxford).* 2013; 15(11):851-857.
27. Trufanov GE, Asaturyan MA, Zharinov GM. Radiotherapy. M.:GEOTAR-Media, 2007. p. 200. In Russian. [Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. с. 200].
28. Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; 24(9):629-639.
29. Trofimova OP, Tkachev SI, Yuryeva TV. Past and present of radiotherapy in management of malignancies. *Oncohematology.* 2013;6(4):355-364. In Russian. [Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии. Клиническая онкогематология. 2013;6(4):355-364].

30. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010; 257(3):674-684.

31. Tkachev SI, Nechushkin MI, Yuryeva TV. Current potentialities of radiotherapy for malignant tumors. In: Bull. of RAMS. Vestnik RAMN = Bulletin of Russian Academy of Medical Science. 2011; 12:34-40. In Russian. [Ткачев С.И., Нечушкин М.И., Юрьева Т.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Вестник РАМН. 2011;12:34-40].

32. Yuryeva TV, Ratner TG., Sakharovskaya VG. Assessment of quality of X-ray simulator with computed tomography function. Coll. of materials of 3rd Eurasian congress on medical physics and engineering "Medical physics — 2010". М., 2010;2:343-345. In Russian. [Юрьева Т.В., Ратнер Т.Г., Сахаровская В.Г. Оценка качества рентгеновского симулятора с функцией компьютерной томографии. Сб. мат-лов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика — 2010». М., 2010;2:343-345].

33. Artemova NA, Minaylo II, Strakh AG, et al. Three-dimensional planning in radiotherapy. Med. Novosti=Medical news. 2005;11:5-10. In Russian [Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г. Объемное планирование лучевой терапии. Мед. новости 2005;11:5-10].

34. Pre-irradiation preparation using three dimensional planning. In: Quality control in radiotherapy and radiologic diagnosis. Minsk. 2009: 261-270. [Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования. В сб.: Контроль качества лучевой терапии и лучевой диагностики. Минск. 2009:261-270].

35. Minailo II, Artemova NA. Modern high-tech radiation therapy. Ukrainian radiological journal. 2013; 21:212-216. [Минайло И.И., Артемова Н.А. Современная высокотехнологичная лучевая терапия. Украинский радиологический журнал. 2013;21:212-216].

36. ACR—ASTRO practice parameter for the performance of stereotactic body radiation therapy. Revised 2014.

37. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res*. 2009;29(8):3381-3384.

38. Koyama T, Fujimoto K, Togashi K. The Clinical Advantages of T2-weighted MR Imaging in the Female Pelvis with syngo BLADE. *Magnetom Flash*. 2007; 3(Clinical): 60-62.

39. Saremi F, Schultze-Haakh H. Characterization of Genitourinary Lesions Using Diffusion-Weighted Imaging at 3T MRI. *Magnetom Flash*. 2009; 2(Clinical): 20-25.

40. Kim BS, Kim JH, Choi GM, et al. Comparison of three free-breathing T2-weighted MRI sequences in the

evaluation of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(1):W19-27.

41. Klessen C, Asbach P, Kroencke TJ, et al. Magnetic resonance imaging of the upper abdomen using a free-breathing T2-weighted turbo spin echo sequence with navigator triggered prospective acquisition correction. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 21(5):576-82.

42. Vasanawala SS. MRI of the liver—how to do it. *Pediatr Radiol*. 2010;40(4):431-437.

43. Salem KA. Motion Correction for MR Imaging. Siemens Medical Solutions. 2005.

44. Morita S, Ueno E, Masukawa A, et al. Comparison of SPACE and 3D TSE MRCP at 1.5T focusing on difference in echo spacing. *Magn Reson Med Sci*. 2009;8(3):101-105.

Информация об авторах:

Бабий Алексей Петрович, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, врач-рентгенолог отделения МРТ, ООО «ЛДЦ МИБС»;

Куплевацкая Дарья Игоревна, к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики, ООО «ЛДЦ МИБС»;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ;

Федоров Артем Витальевич, руководитель отдела технической подготовки персонала ООО «ЛДЦ МИБС»;

Воробьев Николай Александрович, к.м.н., заведующий отделением радиотерапии ООО «ЛДЦ МИБС»;

Черкашин Михаил Александрович, к.м.н., заместитель главного врача, ООО «ЛДЦ МИБС»;

Березина Наталья Александровна, к.м.н., главный врач ООО «ЛДЦ МИБС».

Author information:

Alexey P. Babiy, post-graduate student, Almazov National Medical Research Centre, diagnostic radiology physician, Dr. Berezin Medical Institute;

Darya I. Kuplevatskaya, MD, PhD, head of the radiology Department, Dr. Berezin Medical Institute;

Gennady E. Trufanov, MD, PhD, prof., head of research department of radiology Almazov National Medical Research Centre;

Artem V. Fedorov, head of technical training Department, Dr. Berezin Medical Institute;

Nikolay A. Vorobyev, MD, PhD, head of Department of radiotherapy, Dr. Berezin Medical Institute;

Mikhail A. Cherkashin, MD, PhD, deputy chief physician, Dr. Berezin Medical Institute;

Natalia A. Berezina, MD, PhD, head physician, Dr. Berezin Medical Institute.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Дорофейков В.В.¹, Борисова И.В.², Тарасова М.А.², Жесткова Н.В.²,
Вавилова Т.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Дорофейков Владимир Владимирович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vdorofeykov@ya.ru

Статья поступила в редакцию 21.06.2017
и принята к печати 07.08.2017.

Резюме

В обзоре приведены последние данные по проблеме лекарственных поражений печени, в частности, при беременности. Приведена классификация заболеваний печени, выделены факторы риска, механизмы лекарственных поражений печени, лабораторные тесты. Описаны физиологические изменения функции печени при беременности, которые необходимо учитывать в диагностике лекарственных поражений печени при беременности.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, беременность, диагностика, биохимические показатели.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 35–44.

LABORATORY DIAGNOSIS OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE IN PREGNANCY

Dorofeykov V.V.¹, Borisova I.V.², Tarasova M.A.², Gestkova N.V.², Vavilova T.V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir V. Dorofeykov

Almazov National Medical Research Centre

Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,

197341

E-mail: vdorofeykov@ya.ru

Received 21 June 2017; accepted 07 August 2017.

Abstract

The publication provides the latest data on the problem of drug liver disease, particularly during pregnancy. Classification of liver diseases, selected risk factors, mechanisms of drug liver damage and laboratory tests are described. Physiological changes in liver function during pregnancy that must be considered in the diagnosis of drug liver disease in pregnancy are outlined.

Key words: drug-induced liver injury, pregnancy, diagnosis, biochemical parameters.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (3): 35–44.

К сожалению, до настоящего времени большинство клиницистов, в том числе, акушеры-гинекологи, в диагностике патологии печени ориентируются на лабораторные показатели, известные с середины XX века. Это уровень билирубина, активность трансаминаз, в некоторых случаях общий белок и альбумин сыворотки крови. Данная публикация призвана обратить внимание врачей на лабораторные маркеры повреждения печени с использованием новых автоматизированных методов анализа, имеющих необходимые разрешения для диагностического использования на территории России.

До настоящего времени не существует единой классификации болезней печени, поскольку этиология и патогенез многих из них окончательно не установлены. В связи с этим большинство классификаций основано на морфологических изменениях в печени. Согласно классификации Harrison (2005), выделяют следующие заболевания печени: паренхиматозные (острые и хронические гепатиты; циррозы печени; инфильтративные поражения печени - гликогенозы, амилоидозы; объемные образования печени, в том числе абсцессы, кисты, печеночно-клеточный рак; функциональные нарушения, сопровождающиеся желтухой), гепатобилиар-

ные (холангит, внепеченочная обструкция желчного протока), сосудистые (тромбоз печеночных вен, тромбоз воротной вены, пилефлебит и др.). К паренхиматозным заболеваниям печени относится лекарственно-индуцированное поражение печени.

При беременности, выделяют 3 группы заболеваний печени:

- заболевания, обусловленные беременностью — внутрипеченочный холестаз беременных; острая жировая печеночная болезнь; поражение печени при неукротимой рвоте, при преэклампсии/эклампсии, при HELLP-синдроме, при разрыве или кровоизлиянии в печень.
- заболевания, имеющие особенности при беременности — заболевание билиарного тракта; гепатит Е; гепатит, вызванный вирусом простого герпеса; синдром Бадда-Киари.
- заболевания, не связанные с беременностью — острый и хронический гепатит (вирусный, лекарственный, токсический).

Лекарственное поражение печени — это повреждение гепатоцитов, которое вызвано лекарственными веществами, используемыми по медицинским показаниям в терапевтических дозах, развившееся, как правило, в период в среднем от 5

Таблица 1. Изменения биохимических показателей функции печени при беременности (по Долгову В.В. [20])

Показатель	Референсный интервал	Содержание в сыворотке
АЛТ	5-30 Ед/л	Не изменяется
АСТ	5-35 Ед/л	Повышается примерно на 20%
ЩФ общая	80-270 Ед/л	Повышается в 2 раза
Гаммаглутаматтранспептидаза (ГГТП)	5-50 Ед/л	Снижается, не выходя за пределы референтного интервала
Глутаматдегидрогеназа, ГЛДГ	До 5 Ед/л	Не изменяется
Лактатдегидрогеназа, ЛДГ	140-350 Ед/л.	Несколько повышается, не выходя за пределы референтного интервала
Холинэстераза	4,7-10,4 Ед/л	Не изменяется
Билирубин общий	3,4-20,5 мкмоль/л	Не изменяется
Общий белок	65-80 г/л	Несколько снижается, не выходя за пределы референтного интервала
Альбумин	35-50 г/л	Снижается примерно на 20%
γ -глобулины	8-16 г/л	Снижаются
Холестерол общий	3,5-5,5 ммоль/л	Повышается в 2 раза
Триглицериды	0,55-2,29 ммоль/л	Постепенно повышается в течение беременности
Аполипопротеин А ₁	1,15-2,2 г/л	Может повышаться до верхней границы нормы
С-реактивный протеин (высокочувствительный метод)	Менее 1 мг/л	Не изменяется
Мочевина	1,7-8,2 ммоль/л	Снижается, оставаясь в пределах референтного интервала
Желчные кислоты	2,5-8,1 мкмоль/л	Не изменяется
α -2-макроглобулин	1,5-2,5 г/л	Может повышаться до верхней границы нормы
Гаптоглобин	35-250 мг/дл	Снижается, оставаясь в пределах референсного интервала

до 90 дней от начала приема медикаментов [1,2,3]. В последние годы во всем мире растет число употребляемых населением лекарственных препаратов, что привело к увеличению числа лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП). Так, специалисты Всемирной организации здравоохранения отметили существенный рост частоты ЛИПП начиная с 1990-х годов [4]. Частота развития лекарственно-индуцированных поражений печени не известна, но по данным ряда авторов она составляет не менее 6-10 случаев на 100,000 пациентов, получающих медикаментозное лечение

[5, 6]. К факторам риска лекарственно-индуцированного поражения относят возраст старше 40 лет, женский пол, наличие беременности, ожирение, полипрагмазию (употребление одновременно трех и более лекарственных препаратов), длительный прием лекарств, высокую дозировку препаратов, наличие хронических заболеваний печени [7, 8, 9].

Изменения лабораторных показателей при нормально протекающей беременности суммированы в таблице 1.

Метаболизм лекарственных препаратов в организме включает две фазы их биотрансформации.

Большинство лекарств из синусоидных капилляров поступают в гепатоцит в результате простой диффузии через клеточную мембрану, затем связываются со специфическими внутриклеточными белками и переносятся в эндоплазматический ретикулум, где происходят процессы биотрансформации. Первая фаза биотрансформации ксенобиотиков происходит с участием системы цитохрома P450 (CYP) и включает в себя опосредованные реакции микросомального окисления, а также реакции гидроксилирования с образованием активных промежуточные метаболитов, которые могут обладать гепатотоксическим действием. Во второй фазе биотрансформации ксенобиотиков происходит конъюгация их метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуроновой кислотой, в результате происходит образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые поступают затем в кровь или желчь. Однако активные метаболиты, которые образовались в первой фазе биотрансформации, могут не подвергнуться детоксикации, в силу того, что они не являются субстратами для воздействия с ферментами II фазы или по причине генетических особенностей ферментов II фазы (отсутствие необходимого детоксикационного потенциала). Активность метаболизирующих ферментных систем может быть усилена или ослаблена под действием определенных веществ. К важным индукторам метаболизма лекарств, наряду с этанолом, изониазидом, преднизолоном относятся синтетические гормональные стероиды [10]. Факторы, влияющие на усиление метаболизирующих систем, одновременно усиливают токсичность большинства веществ.

К одному из факторов риска развития ЛИПП относится беременность. При беременности происходит перестройка метаболических процессов, которая определяет большую чувствительность печени к действию гепатотоксических агентов. Благодаря деятельности плаценты при беременности увеличивается синтез половых гормонов, а значит, возрастает нагрузка на печень в силу необходимости их инактивации. Перестройка метаболических процессов при беременности связана также с потребностью в обезвреживании продуктов жизнедеятельности плода и обеспечении его пластическим материалом [11]. У соматически здоровых беременных женщин изменения в функционировании печени обусловлены адаптацией к беременности и большинство биохимических показателей остаются в пределах нормы. К физиологическим изменениям при беременности, которые могут влиять на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов относятся: увеличение рН желудочного сока, снижение перистальтики, повышение сердечного выброса, повышение ско-

рости клубочковой фильтрации [12, 13]. Снижение концентрации альбумина при беременности, как ведущего переносчика метаболитов лекарств, также может приводить к нарушению их связывания и переноса. Изменения гормонального фона при беременности приводят к ослаблению моторно-кинетической функции желчного пузыря, сгущению желчи, образованию микролитов и развитию холестаза с нарушением выделения метаболитов лекарственных веществ [14]. Данные изменения при беременности могут обуславливать гепатотоксическое действие лекарственных препаратов.

Развитие фармацевтической промышленности в последние десятилетия привело к росту числа употребляемых при беременности лекарственных препаратов. Так, опубликованные международные исследования показывают, что лекарственные средства получают более 75% беременных женщин [15, 16, 17]. Наиболее часто используемыми рецептурными препаратами при беременности, по данным Mitchell A.A. (2011), являются: левотироксин, прогестерон и амоксицилин [18].

При беременности у 3-5% женщин выявляются нарушения показателей функционального состояния печени, которые проявляются следующими синдромами: цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и иммуновоспалительным синдромом [19]. ЛИПП у беременных чаще всего характеризуется преобладанием цитолитического или холестатического синдромов с тенденцией к быстрому прогрессированию. Для установки диагноза ЛИПП необходимо учитывать физиологические изменения показателей функции печени при беременности.

Метаболические процессы, протекающие в органах и тканях, осуществляются в основном за счет регуляции активности внутриклеточных ферментов, и печень не является исключением. Активность энзимов может нарушаться как в результате физиологических изменений, так и в результате патологических процессов, страдания клеток, сопровождающихся увеличением проницаемости мембран. Печеночные энзимы могут располагаться в мембране, цитоплазме или митохондриях гепатоцитов. Изменение активности энзимов, находящихся в мембране или цитоплазме гепатоцитов (лактатдегидрогеназы, аминотрансфераз и щелочной фосфатазы) характерно чаще для острого процесса, повреждение митохондриальных (глутаматдегидрогеназы, митохондриальной АСТ) - для глубокого поражения печеночной ткани с развитием некроза. Необходимо учитывать тот факт, что абсолютно специфичных маркеров для диагностики заболеваний печени не существует, так как ферменты

присутствуют в клетках разных органов и тканей, для диагностики повреждения печеночной ткани важно определять изменение активности различных ферментов и их соотношение.

Показатели ферментативного спектра при беременности свидетельствуют, что активность ферментов меняется незначительно. Однако необходимо учитывать, что только комплексная оценка биохимических параметров позволяет установить диагноз лекарственно-индуцированного повреждения печени при беременности. Важная роль в диагностике ЛИПП отводится сбору анамнеза - использованию лекарственных препаратов, дозировок, длительности их приема, а при приеме нескольких препаратов необходимо учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Диагноз ЛИПП требует исключения других возможных причин нарушения функции печени: вирусных гепатитов, желчнокаменной болезни, аутоиммунных заболеваний печени. Но ведущее место в диагностике ЛИПП занимают лабораторные методы определения показателей функции печени и выделение синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Оценка лабораторных показателей функции печени крайне важна, особенно у беременных женщин, в связи с тем, что большинство ЛИПП протекают бессимптомно или малосимптомно. В нашей стране для лабораторной диагностики используют стандартизированные Международной Федерацией клинической химии (IFCC) методики определения лабораторных показателей функции печени.

К рутинным, общераспространенным методам относится определение **активности трансаминаз**: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)- внутриклеточных ферментов, участвующих в реакциях трансаминирования и косвенного дезаминирования аминокислот. Наиболее высокая активность АЛТ определяется в печени, АСТ - в сердечной мышце, в меньшей степени - в печени и других органах. В печени АЛТ присутствует только в цитоплазме гепатоцитов, а АСТ — в митохондриях (80% печеночной АСТ - митохондриальная фракция) и в цитоплазме. Соотношение синтеза АСТ/АЛТ равно обычно 2,5/1. Однако при нормальном обновлении гепатоцитов активность АСТ и АЛТ в сыворотке крови практически одинакова (не более 30-40 Ед/л) по причине того, что период полувыведения АСТ в 2 раза короче (18 против 36 ч у АЛТ). Повышение активности трансаминаз отражает повреждение и гибель гепатоцитов, степень повышения активности энзимов напрямую связана с объемом поражения органа. Изменение активности трансаминаз может указывать

на активность острых или хронических заболеваний печени, стадию и наличие осложнений, таких как фиброз и цирроз. В 1957 г. Фернандо Де Ритис (Fernando De Ritis) впервые предложил определять соотношение сывороточной активности ферментов трансаминаз — АСТ и АЛТ в диагностике заболеваний печени. С тех пор этот показатель носит название коэффициент Де Ритиса. В норме соотношение АСТ/АЛТ у женщин выше (до 1,7), чем у мужчин (до 1,3) из-за меньшей активности АЛТ в сыворотке крови. Изменение коэффициента Де Ритиса происходит при острых и хронических заболеваниях печени (острые и хронические вирусные гепатиты, алкогольный гепатит), а так же может наблюдаться вследствие влияния гепатотоксических веществ и лекарств на клетки печени. Повышение коэффициента Де Ритиса до 2,0 и выше может наблюдаться вследствие влияния гепатотоксических препаратов на митохондрии гепатоцитов; соотношение трансаминаз менее 1,0 с повышенной активностью АЛТ говорит о немитохондриальных механизмах токсичности лекарственных препаратов [21]. Таким образом, благодаря коэффициенту Де Ритиса можно предположить степень тяжести лекарственного повреждения печени.

В основе классификации лекарственных поражений печени (CIOMS, 2003 г.) заложен принцип оценки биохимических показателей сыворотки крови АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина. На основании полученных результатов выделяют 3 типа лекарственных поражений печени: гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное [22]. Гепатоцеллюлярный тип поражений характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 . Для холестатического типа поражения характерно повышение активности ЩФ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 . Для смешанного типа поражений печени характерно повышение АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы или соотношение АЛТ/ЩФ от 2 до 5 раз. Гепатоцеллюлярный тип характерен для острого течения ЛИПП. Гепатоцеллюлярные повреждения, как правило, чаще, чем другие типы (холестатический и смешанный) характеризуются тяжелым течением.

При физиологически протекающей беременности активность АСТ может повышаться выше нормальных значений для небеременных на 20%, активность АЛТ остается без изменений, коэффициент Де Ритиса не выходит за рамки референсных значений [23]. К основным причинам повышенного уровня печеночных трансаминаз в первом триме-

стре беременности относятся ранний токсикоз, синдром гиперстимуляции яичников и значительные гормональные нагрузки на этапе планирования и в течение беременности [24]. Повышение активности трансаминаз могут вызывать такие осложнения беременности как гестоз, HELLP-синдром, внутривенный холестаз, острый жировой гепатоз беременных. В лабораторной практике для определения активности аминотрансфераз в настоящее время используют автоматизированные кинетические спектрофотометрические методы.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) является неспецифической фосфоэстеразой, гидролизующей *in vitro* фосфат от фосфомоноэфиров при щелочных значениях pH. Данные ферменты вовлечены в регуляцию большого числа биохимических реакций в клетке, участвующих в секреции и экскреции, дифференцировке и пролиферации посредством дефосфорилирования и трансфосфорилирования различных химических веществ. Самая высокая активность и концентрация ЩФ обнаруживается в костной ткани, в гепатоцитах, клетках почечных канальцев и плаценте. Фосфатазы отличаются по изоферментному составу, а также по целому ряду химических, физических и каталитических характеристик, определяемых особенностями физиологии данного органа или ткани, то есть обладают тканевой специфичностью. У здоровых взрослых людей активность щелочной фосфатазы определяется в пределах 30–90 Ед/л, а у беременных женщин — до 250 Ед/л.

При беременности активность общей ЩФ (ОЩФ) растет за счет изофермента плацентарной ЩФ. На самых ранних сроках внутриутробного развития в ворсинчатом хорионе присутствует термолabile изофермент щелочной фосфатазы, к которому при дальнейшем развитии беременности (обычно на сроке 11–12 недель) добавляется специфическая термостабильная плацентарная щелочная фосфатаза. Плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ) обнаруживается в крови с 11–12 недель беременности, активность фермента резко возрастает в процессе прогрессирования внутриутробного онтогенеза, достигая максимальных цифр к III триместру беременности, к этому времени активность ОЩФ увеличивается в 2 раза [25].

Повышение активности ОЩФ и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) часто обусловлено повреждением желчевыводящих путей. При повреждении печеночной ткани лекарственными средствами ЩФ будет повышаться в случае развития холестаза и оставаться в пределах нормальных значений при некрозе гепатоцитов без холестаза. Так как при беременности в норме возрастает активность ОЩФ, для диагностики лекарственно-индуциро-

ванного холестатического поражения печени у таких женщин необходимо оценивать ПЩФ, а также проводить оценку таких лабораторных показателей холестаза как желчные кислоты, ГГТП, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ. В рутинной лабораторной практике ЩФ определяют кинетическим колориметрическим методом аналогично определению трансаминаз.

Фермент γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) встречается во многих паренхиматозных органах и участвует в обмене аминокислот, катализируя перенос гамма-глутамилового остатка на аминокислоту или другой пептид. ГГТП в большом количестве содержится в почках, желчных путях и в печени. Активность ГГТП сыворотки обычно связана с экскрецией синтезируемого в печени фермента и в норме незначительна. Активность ГГТП может повышаться параллельно увеличению активности ЩФ при синдроме холестаза. Повышение активности фермента служит чувствительным, но неспецифичным индикатором гепато-билиарных заболеваний. Активность ГГТП в сыворотке крови наиболее высока в случаях обструктивных поражений печени (внутри- или постпеченочной закупорки), достигая повышения в 5–30 раз от нормальных значений. Это более чувствительный показатель патологии печени, чем АЛТ и АСТ в диагностике механической желтухи, холангитов, холециститов и лекарственных поражений печени с развитием холестаза (вызванных например приемом эстроген-содержащих препаратов, некоторых антибиотиков и психотропных веществ). ГГТП находится в нормальных пределах у здоровых беременных женщин — в условиях, при которых повышена щелочная фосфатаза, однако может несколько снижаться с увеличением срока беременности [26].

Фермент глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) катализирует превращение глутаминовой кислоты в альфа-кетоглутаровую кислоту и аммиак; фермент локализован в митохондриях клеток, преимущественно в гепатоцитах. Поскольку ГлДГ является митохондриальным белком, то степень повышения его ферментативной активности в крови отражает глубину цитолиза при заболеваниях печени, позволяет судить о тяжести патологического процесса. Увеличение активности глутаматдегидрогеназы в крови является признаком начала дистрофических процессов в печени, вызванных эндогенными или экзогенными факторами. К эндогенным факторам относят опухоли печени или метастазы в печень, а к экзогенным — токсины, повреждающие печень (лекарства, тяжелые металлы и т.д.), и инфекционные заболевания. Повышение активности глутаматдегидрогена-

зы наблюдается чаще при тяжелых лекарственных поражениях.

Совместно с определением активности аминотрансфераз рассчитывают коэффициент Шмидта (кШ) по формуле $kШ = (АСТ + АЛТ) / ГлДГ$. При обтурационной желтухе коэффициент Шмидта равен 5-15, при метастазах опухолевых клеток в печень — около 10, при остром гепатите — более 30.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является широко распространенным энзимом в организме человека и относится к классу оксидоредуктаз (последняя обратимая реакция анаэробного гликолиза). Как известно, в сыворотке крови присутствует 5 изоформ ЛДГ. Нормальная активность ЛДГ в сыворотке крови составляет 140-350 Ед/л. При остром гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови повышается в первые недели желтушного периода. При желчнокаменной болезни без закупорки желчных ходов повышения активности ЛДГ не происходит. Лактатдегидрогеназа может повышаться при ЛИПП, чаще при поражении печени с развитием синдрома холестаза. При беременности в норме может происходить незначительное усиление активности данного фермента, однако она не выходит за рамки референсных значений. Рутинный метод определения ЛДГ в крови — это кинетический тест с использованием автоматизированных биохимических анализаторов. Определение изоферментов лактатдегидрогеназы в настоящее время в рутинной лабораторной практике выполняют редко, так как метод является дорогостоящим, требует ручного труда в течение нескольких часов на проведение процедуры электрофореза в полиакриламидном геле, окраску белковых фракций, денситометрию.

Холинэстеразы относятся к классу гидролаз, катализируют гидролиз ацетилхолина. Для диагностики заболеваний печени используется сывороточная холинэстераза, которая присутствует в печени и поджелудочной железе. Активность холинэстеразы снижается при нарушении белково-синтетической функции печени; также активность холинэстеразы падает при приеме эстрогенов и/или пероральных контрацептивов, цитостатиков и миорелаксантов. Снижение активности холинэстеразы характерно для тяжелых ЛИПП, так как при глубоком повреждении гепатоцитов происходит нарушение белково-синтетической функции печени. Показатели активности холинэстеразы в динамике нормальной беременности существенно не изменяются, что указывает на благоприятное течение обменных процессов в печени. Активность холинэстеразы определяют с использованием в качестве субстрата бутирилтиохолина йодида кинетическим

методом, доступном на большинстве автоматических биохимических анализаторах.

Пигментная функция при беременности обычно не нарушается. При неосложненном течении беременности содержание общего билирубина в сыворотке крови не выходит за пределы физиологических норм. Как известно, **билирубин** — это желтый пигмент, один из основных компонентов желчи, в крови содержится в виде двух фракций: прямого (связанного) и непрямого (свободного). При повышении концентрации билирубина в сыворотке крови выше 27-34 мкмоль/л появляется желтуха. Повышение билирубина при лекарственном поражении печени вызвано способностью некоторых лекарств и их метаболитов нарушать функционирование ферментов и транспортных белков без существенного органического повреждения гепатоцитов. Маркерами цитолитического повреждения печени является повышение уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и общего билирубина, с преобладанием конъюгированных фракций [27]. При холестатическом лекарственном поражении происходит разрыв актиновых филаментов, расположенных в непосредственной близости от желчных каналикул, расстройство функции транспортных помп, что приводит к нарушению экскреции билирубина и других органических соединений с желчью [9]. При неосложненном течении беременности содержание общего билирубина в сыворотке крови не выходит за пределы физиологических норм, однако в III триместре билирубин может несколько повышаться, но не превышать верхние границы нормы, возможно, это связано с усилением гемолитических процессов в организме беременной [28].

Общий белок — показатель белкового обмена, отражающий общее содержание всех белков в сыворотке крови. Их концентрация зависит в основном от соотношения между скоростью синтеза и выведения из организма. У беременных, в связи с возможными потерями белка с мочой из-за развития гестационных осложнений, необходимо определять общий белок и его фракции. Альбумин является одним из ключевых показателей в оценке белково-синтетической функции печени, он составляет около 60% общего белка, на 65-80% обуславливает онкотическое давление плазмы и выполняет функцию транспортировки многих биологически активных веществ, в частности гормонов, холестерина, билирубина, кальция и др. Концентрация сывороточного альбумина во время беременности уменьшается на 20%, что связано с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК) и гемодилюцией, также происходит снижение γ -глобулинов, но не так

значительно, концентрация α -1, α -2 и β -глобулинов не изменяется [26]. В связи с этим в динамике беременности отмечают снижение альбумин-глобулинового коэффициента. Основную часть глобулинов составляют белки острой фазы воспаления, компоненты комплемента, иммуноглобулины. Закономерно, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, а гипопротеинемия обычно обусловлена гипоальбуминемией. Гамма-глобулины сыворотки состоят из иммуноглобулинов, вырабатываемых В-лимфоцитами, повышение γ -глобулинов особенно характерно для аутоиммунного гепатита, может наблюдаться при лекарственно-индуцированном поражении печени [29].

В крови беременных женщин часто снижена концентрация общего белка по сравнению с небеременными. Небольшое снижение общего белка (до 60 г/л) во время беременности не считается патологией. Оно обусловлено как частичным разведением крови в результате задержки жидкости в организме, так и понижением концентрации альбумина в результате усиленного расходования его на биосинтетические процессы.

Гаптоглобин является белком острой фазы воспаления, он обладает способностью связывать свободный гемоглобин, освобождающийся из эритроцитов, предотвращая выведение гемоглобина из организма и поражение почек. Известно, что гаптоглобин составляет от 10 до 30% фракции α 2-глобулинов. Синтез гаптоглобина происходит преимущественно в печени, но также и в жировой ткани и легких. При разрушении эритроцитов наблюдается быстрое снижение уровня гаптоглобина плазмы, таким образом, он является высокочувствительным маркером внутрисосудистого гемолиза. При беременности происходит снижение гаптоглобина в плазме крови. При приеме эстроген-содержащих препаратов, при тяжелом поражении печени концентрация гаптоглобина снижается вследствие нарушения процессов его синтеза в гепатоцитах. Также как и макроглобулин, гаптоглобин определяют с помощью автоматизированных иммунохимических методик.

Альфа-2-макроглобулин - главный протеин α -2-глобулиновой фракции плазмы крови, который ингибирует активность плазмина, трипсина, является эндогенным ингибитором всех четырех известных классов протеиназ, а также участвует в работе каскадных протеолитических систем (свертывания крови, фибринолиза, регуляции тонуса сосудов). Макроглобулин относится к белкам острой фазы, его концентрация возрастает при остром повреждении гепатоцитов и защищает клетки за счет связывания протеиназ всех четырех классов. При токсическом

воздействии на гепатоциты, в том числе лекарственных средств, наблюдается повышение концентрации альфа-2-макроглобулина. Анализ на этот протеин входит в состав запатентованных комплексов анализов для неинвазивной диагностики фиброза печени. Наряду с α -2-макроглобулином в состав тестов для анализа поражений печени входит γ -глутамилтранспептидаза, билирубин общий, аполипопротеин A₁, АЛТ и гаптоглобин. Однако адаптации расчетов тяжести процессов нарушений функции печени для беременных пока не разработано.

Уже в первые недели беременности изменяются показатели **липидного спектра крови**. Повышенный синтез липидов связан с гиперинсулинизмом и угнетением активности липазы под влиянием гиперэстрогемии [26]. Эти изменения приводят к трехкратному повышению триглицеридов, холестерина, фосфолипидов в плазме и приводят к увеличению концентрации липидов (нейтрального жира) в ткани печени. Повышение синтеза липидов необходимо для организма беременной и плода в связи с увеличением синтетической функции печени беременной, в частности с возрастающей потребностью в синтезе стероидных гормонов из предшественника — холестерина, а также с тем, что возрастают энергетические потребности организма матери и плода. Несмотря на то, что при беременности происходит повышение концентрации всех липидных фракций, коэффициент эстерификации холестерина остается в пределах нормальных значений. Важно отметить, что аполипопротеин A₁, белок плазмы крови, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, играет главную роль в профилактике развития атеросклероза сосудов. Уровень аполипопротеина A₁ повышается при беременности, при приеме эстрогенов. Снижение уровня этого белка сыворотки наблюдается при холестазе и атеросклерозе.

С-реактивный протеин (CRP) - один из основных показателей, позволяющих оценивать остроту воспалительного процесса. Именно С-реактивный белок является важным инициатором дальнейшего развития воспалительных реакций, запуская каскад активации системы комплемента. При беременности уровень этого белка в норме не изменяется. Прием некоторых лекарственных препаратов (например, эстроген-содержащие препараты) может повышать уровень CRP, что свидетельствует о системном воспалении.

Дезинтоксикационная функция при беременности обычно не страдает. Уровень мочевины и мочевой кислоты при беременности несколько снижается в силу физиологической гемодилюции и усиления скорости клубочковой фильтрации. **Желчные**

кислоты, наряду с водой и билирубином — являются основными компонентами первичной желчи. Желчь, проходя по желчным ходам, контактирует с плазмой крови, уравнивая электролитный состав с плазмой. В желчи также присутствует ряд ферментов, в числе которых щелочная фосфатаза. При нарушении оттока желчи активность этого фермента в сыворотке крови возрастает. Концентрация основных компонентов в пузырной желчи в 5–10 раз выше, чем в печеночной. При недостатке желчных кислот в составе желчи холестерол выпадает в осадок и образуются камни, которые на 90–95% состоят из холестерина.

Желчные кислоты синтезируются в печени из холестерина, часть желчных кислот конъюгируется (соединяется) с ионизированными молекулами глицина и таурина. Основная функция желчных кислот — эмульгирование жиров, участие во всасывании продуктов переваривания жиров, жирорастворимых витаминов и холестерина. Желчные кислоты многократно участвуют в этом процессе, всасываясь и через воротную вену снова поступая в печень. Концентрация общих желчных кислот повышаются при лекарственном поражении печени с развитием синдрома холестаза, например, при приеме эстроген-содержащих препаратов [30]. Определение желчных кислот доступно на всех видах биохимических анализаторов, хотя востребованность этого анализа в России не высока. Так, в Санкт-Петербурге такой важный биохимический анализ выполняют в 2017 г. только 2–3 лаборатории.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют об актуальности изучения ЛИПП при беременности, о трудностях диагностики заболевания, которые связаны: с малосимптомностью или асимптомностью клиники ЛИПП, а также со сложностью трактовки результатов биохимических показателей функции печени с учетом ее физиологических изменений при беременности. Диагностика ЛИПП требует, в первую очередь, тщательного сбора анамнеза и проведения дифференциального диагноза с вирусными, аутоиммунными гепатитами, желчекаменной болезнью. Комплексная оценка биохимических показателей позволяет диагностировать лекарственно-индуцированное поражение печени у беременных и оценивать степень тяжести повреждения гепатоцитов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Klimenchenko NI, Hodzhaeva ZS, Shmakov RG. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. 2017; 1: 112–119. In Russian [Клименченко Н.И., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., и др. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2017; 1: 112–119].
2. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44): 6774–6785.
3. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008; 135:1924–1934.
4. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. Dig Liver Dis. 2006; 38:33–38.
5. Ibanez L, Perez E, Vidal X, Laporte JR. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. J Hepatol. 2002; 37: 592–600.
6. Wilkes RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:904–916.
7. Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology Working Group. J Hepatol. 1988; 7:132–136.
8. William M, Lee MD. Drug-Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349:474–485.
9. Galimova SF. Drug-induced liver injuries (Part 1). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012; 3: 38–48. In Russian [Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). РЖГГК. 2012; 3: 38–48].
10. Ivannikov IO, Sjutkin VE. General hepatology. M.: Medpraktika, 2003. s. 160. In Russian [Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М.: Медпрактика, 2003. с. 160].
11. Genes SG. The role of the liver in the metabolism of hormones and in the regulation of their content in the blood. Archive of pathology. 1977; 39(6): 74–79. In Russian [Генес С.Г. Роль печени в обмене гормонов и в регуляции их содержания в крови. Архив патологии. 1977; 39(6): 74–79].
12. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. Clin Pharmacokinet. 2005; 44:989–1008.
13. Feghali MN, Mattison DR. Clinical therapeutics in pregnancy. J Biomed Biotechnol. 2011; 783528.
14. Eremina EJu. Medicinal Hepatitis in Pregnant Women. Vrach=The Doctor. 2015; 8: 11–13. In Russian [Еремина Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных. Врач. 2015; 8: 11–13].
15. Glover DD, Amonkar M, Rybeck BF, Tracy T.S. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188:1039–1045.
16. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol.

2004; 2: 398-407.

17. Strizhenok EA, Gudkov IV, Stratchounski LS. Use of Medications in Pregnant Women: Results of the Multi-Center Pharmacoepidemiology Study in Russia. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2007; 9(2): 162–175. In Russian [Стриженко Е.А., Гудков И.В., Стречунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клин. микробиология антимикр. химиотер. 2007; 9(2): 162–175].

18. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication Use Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976–2008. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(51): e1-8.

19. Hay JE. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008; 47: 1067–1076.

20. Dolgov VV, Men'shikov VV. Clinical laboratory diagnostics. National guidelines in 2 vol. M.: Gjeotar-Media, 2012. p. 928. In Russian [Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2х томах. М.: Гэотар-Медиа, 2012. с. 928].

21. Molchanov D. De Ritis coefficient: current significance in the diagnosis of liver diseases. Health of Ukraine. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. 2014; 3: 43. In Russian [Молчанов Д. Коэффициент Де Ритиса: современное значение в диагностике заболеваний печени. Здоровье Украины. Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. 2014; 3: 43].

22. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol. 1993; 46:1323–1330.

23. Borisova IV, Palgova LK, Tarasova MA, Zhestkova NV. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017; 66(2):14-23. In Russian [Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(2): 14-23].

24. Morisco F. The liver and pregnancy: hypertransaminasemia and beyond. 6-th AISF Post-meeting course "Problem Solving in Hepatology". Rome. 2013.

25. Luk'janchikova N.L. Isoforms of placental alkaline phosphatase at various stages of intrauterine development. Author. diss. ... candidate of medical sciences. Novosibirsk, 2011. In Russian [Лукьянчикова Н.Л. Изоформы плацентарной щелочной фосфатазы на различных сроках внутриутробного развития. Автореф. дисс. Канд. Мед. Наук. Новосибирск, 2011].

26. Podymova S.D. Diseases of the liver. A guideline for physicians. M: Izdatel'stvo "Medicina", 2005. p. 768. In Russian [Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М: Издательство "Медицина", 2005. с. 768].

27. Kovtun AV, Jakovenko AV, Ivanov AN, et al. Drug-induced liver damage. Diagnosis and treatment. Therapist. Gastroenterology. 2011; 2. In Russian [Ковтун А.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. Лечащий врач. Гастроэнтерология. 2011; 2].

28. Farber NA, Martynov KA, Gurtovoy BL. Viral hepatitis in pregnant women. M.: Medicine, 1990. p. 320.

In Russian [Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусный гепатит у беременных. М.: Медицина, 1990. с. 320].

29. Ivashkin VT. Diseases of the liver and biliary tract. M., 2005: 217-223. In Russian [Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. М., 2005: 217–223].

30. Kozlov AV, Slepysheva VV, Rebyakova Ye.N. Methods for the determination of bile acids. Terra Medica. Laboratory diagnostics. 2013; 1 (28): 3-8. In Russian [Козлов А.В., Слепышева В.В., Ребякова Е.Н. Методы определения желчных кислот. Terra Medica. Лабораторная диагностика. 2013; 1(28): 3-8].

Информация об авторах:

Дорофейков Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, кафедра клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», зав. кафедрой биохимии НГУ физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта;

Борисова Ирина Витальевна, врач, акушер-гинеколог ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»;

Тарасова Марина Анатольевна, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, зам. директора по научной работе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»;

Жесткова Наталья Владимировна, к.м.н., зав. поликлиническим отделением ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова».

Author information:

Vladimir V. Dorofeykov, MD, PhD, prof., Almazov National Medical Research Centre;

Irina V. Borisova, MD, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;

Marina A. Tarasova, MD, PhD, prof., The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;

Natalia V. Gestkova, MD, PhD, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott;

Tatiana V. Vavilova, MD, PhD, Almazov National Medical Research Centre.

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСА КОЖИ У САМОК МЫШЕЙ В ДИНАМИКЕ РОСТА ПЕРЕВИВНОЙ МЕЛАНОМЫ B16/F10

Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Каплиева И.В.,
Козлова М.Б., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация
Бандовкина Валерия Ахтямовна
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
14-я линия, д.63,
Ростов-на-Дону, Россия, 344037
E-mail: super.gormon@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 31.03.2017
и принята к печати 07.08.2017.

Резюме

Клетки кожи способны к локальному синтезу половых и регуляторных гормонов, что делает ее аналогом гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, а также способствует независимому гормоногенезу меланомы. **Цель.** Изучить уровень гормонов в опухоли, перифокальной зоне, неповрежденной коже и гипофизе в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей линии C57BL/6. **Материалы и методы.** Исследование изменений локального стероидогенеза в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 (с 1-й по 4-ю недели) проводили на 40 самках мышей линии C57BL/6. Определение гормонов осуществляли стандартными ИФА и РИА методами в 10% гомогенатах опухоли, окружающей ее зоны, неповрежденной кожи и гипофизов. В опухоли, а затем поэтапно в окружающих ее тканях выявлен рост эстрогенов, в основном за счет эстрона, с формированием относительной андрогеновой недостаточности сначала в опухоли, а затем в перифокальной зоне и неповрежденной коже. **Заключение.** Регуляция и стимуляция установленных изменений осуществляется на начальных стадиях с помощью аутокринных механизмов регуляции, клетками перевитой и растущей меланомы, а затем паракринным способом, распространяя свое влияние на близлежащие ткани и весь организм в целом.

Ключевые слова: Меланома B16/F10, эстрогены, андрогены, ЛГ, ФСГ.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (3): 45–53.

CHARACTERISTICS OF SKIN HORMONAL BALANCE REGULATION IN FEMALE MICE IN DYNAMICS OF TRANSPLANTABLE B16/F10 MELANOMA GROWTH

Bandovkina V.A., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kozlova M.B.,
Trepitaki L.K., Cheryarina N.D.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:
Valeriya A. Bandovkina
Rostov Research Institute of Oncology
14 line, 63,
Rostov-on-Don, Russia, 344037
E-mail: super.gormon@yandex.ru

Received 31 March 2017; accepted 07 August 2017.

Abstract

Background: Skin cells are capable of the local synthesis of sex and regulatory hormones which makes it an analogue of the hypothalamic-pituitary-gonadal system and facilitates independent melanoma hormonogenesis. **Aims:** to study the level of hormones in the tumor, perifocal zone, the skin is unaffected, and the pituitary gland in the dynamics of growth of melanoma B16/F10 in female C57BL/6 mice. **Materials and methods:** Changes in the local steroidogenesis in the dynamics of the growth of transplanted B16/F10 melanoma (from week 1 to week 4) were studied in 40 female C57BL/6 mice. Hormones were determined by standard ELISA methods and radioimmunoassay in homogenates of tumor, surrounding tissues and intact tissues. **Results:** Tumor and then surrounding tissues showed an increase in estrogens, mostly due to estrone increase, with the development of relative androgen deficiency primarily in tumor and then in the perifocal zone and in intact tissues. **Conclusions:** Regulation and stimulation of such changes were performed at early stages by autocrine regulatory mechanisms and cells of primary and growing melanoma, and later by the paracrine method spreading its influence on surrounding tissues and the whole body.

Key words: B16/F10 melanoma, estrogens, androgens, LH, FSH.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (3): 45–53.

Список сокращений: E₂-эстрадиол, E₁-эстрон, E₃-эстриол, T_{общ}-тестостерон, T_{св}-свободный тестостерон, P₄-прогестерон, ЛГ-лютеинизирующий гормон, ФСГ - фолликулостимулирующий гормон, ССГ- секс-стероид-связывающий глобулин, цАМФ – циклический аденозин моно фосфат.

Введение. Необходимость исследования роли особенностей гормональной регуляции в патогенезе меланомы объясняется высокой агрессивностью опухолевого процесса, а также наличием гендерных различий в риске и течении заболевания. Клинические наблюдения больных с данной патологией выявили редкое проявление болезни до

половой зрелости и более высокие коэффициенты выживания у женщин по сравнению с мужчинами [1,2, 3]. В ряде исследований сообщают о наличии корреляционных связей между риском возникновения злокачественной меланомы и некоторыми репродуктивными факторами, приемом оральных контрацептивов, беременностью [4,5,6]. Кроме того, в меланоме было установлено наличие рецепторов эстрогенов [7]. Кожа, в которой с большой частотой развивается меланома, рассматривается как эндокринный орган, клетки которого способны к локальному синтезу стероидных гормонов и пептидных регуляторных гормонов, а также различных нейромедиаторов, что делает ее аналогом

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гонадной систем [8,9]. Подобная универсальность и multifunctionality клеток кожи позволяет ей поддерживать гомеостаз всего организма, но в тоже время дает возможность для развития самой агрессивной и гетерогенной злокачественной опухоли. Меланома развивается из меланоцитов [10], продуцирующих меланин и имеющих эмбриональное происхождение из нервного гребешка, из которого также развиваются нейроны чувствительных и автономных ганглиев, клетки мягкой и паутинной оболочек мозга, мозговое вещество надпочечников и части APUD-системы [11]. Известно, что стимуляцию меланогенеза вызывают УФ-радиация, меланостимулирующий гормон, адренокортикотропный гормон, гормоны половых желез, коркового вещества надпочечников, ацетилхолин, витамины B1 и B2, некоторые химические вещества [12,13].

Исследования, проведенные на линейных животных с перевивной меланомой B16/F10, позволяют всесторонне изучить в динамике роста опухоли возможные изменения гормонального фона не только непосредственно в опухолевой ткани, но и в других органах, что даст представление о патогенезе заболевания и возможных способах противоопухолевого воздействия на организм. Ранее нами были проведены исследование стероидных гормонов в коже, опухоли и перифокальной зоне у самцов, а также изменения функционирования тиреоидной системы у самцов и самок в динамике роста перевивной меланомы B16/F10, которые показали существенные половые различия протекания опухолевой болезни [14,15]. Так как роль эндокринного фактора в патогенезе меланомы до конца не определена, экспериментальные работы, позволяющие изучить изменения гормонального баланса систем организма в динамике роста опухоли, с учетом половой принадлежности животных, актуальны.

Цель: изучить уровень гормонов в опухоли, перифокальной зоне, непораженной коже и гипофизе в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 ($n=60$), 8-недельного возраста с начальной массой 20-22 г. Животные были получены из ФГБУН Научный центр биомедицинских технологий «Андреевка» ФМБА (Московская область), содержались в стандартных условиях вивария со свободным доступом к еде и воде. Случайным образом животные поделены на 6 групп по 10 особей. По стандартной методике [16] животным 5 групп ($n=50$) произво-

дилась перевивка меланомы B16/F10 путем подкожного введения в правую заднюю лапку мыши (область бедра) 0,5 мл взвеси опухолевой ткани меланомы B16 в растворе Хенкса (в разведении 1:10). Штамм меланомы B16/F10 был предоставлен РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (г. Москва). За первой группой животных с перевивкой меланомой B16/F10 осуществляли наблюдение вплоть до естественной гибели животных. Животных из остальных 4-х групп с перевивкой меланомой B16/F10 забивали через 1, 2, 3 и 4 недели после перевивки. Контролем служили здоровые самки ($n=10$) без перевивки меланомы. Мышам контрольной группы осуществлялось однократное подкожное введение 0,5 мл раствора Хенкса. Все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC). Опухоль, перифокальную зону, кожу и гипофизы выделяли сразу после декапитации. Из тканей получали 10% гомогенаты, приготовленные на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, которые центрифугировали при 3000 об/мин 10 минут. В полученных гомогенатах стандартными ИФА методами, используя наборы для лабораторных животных (Cusabio, Китай), определяли уровень эстрадиола - E_2 , эстрона E_1 , эстриола - E_3 , общего и свободного тестостерона - $T_{\text{общ}}$, $T_{\text{св}}$, прогестерона P_4 , ЛГ и ФСГ, секс-стероид - связывающего глобулина ССГ; содержание цАМФ определяли с помощью методов РИА (IMMUNOTECH, Чехия). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — арифметическое среднее значение, а m — стандартная ошибка среднего. Оценка достоверности произведена с использованием параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p < 0,05$. Анализ корреляции между параметрами определяли по коэффициенту линейной корреляции Пирсона r , корреляцию считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Опухоль у самок мышей появилась на 10-12-й день после перевивки в 100% случаев. Средняя продолжительность жизни составила $30,3 \pm 1,68$ дней. Через 1 неделю после перевивки опухоли в коже возросло в 1,8 раза содержание эстриола, уровень эстрона и эстрадиола был в пределах показателей контрольной группы (таблица 1).

Табл 1. Одновременно с этим в 1,4 раза повысился уровень общего тестостерона, но не свободной

Таблица 1. Уровень половых гормонов в опухоли и окружающих ее тканях на этапах роста меланомы B16/F10 у самок мышей

	Эстрадиол нмоль/гТК	Эстриол нмоль/гТК	Эстрон пмоль/гТК	Т общ нмоль/гТК	Тсв. пмоль/гТК	ССГ нмоль/гТК
Интактная кожа	0,57±0,04	1,2±0,11	262,4±21,1	12,8±1,0	0,78±0,05	3,3±0,2
1 неделя						
Кожа	0,62±0,04	2,1±0,18 ¹	321,5±28,1	18,2±1,5 ¹	0,85±0,06	5,4±0,35 ¹
2 неделя						
Кожа	0,68±0,06	3,13±0,3 ^{1,2,3}	353±25,2 ^{1,3}	14,4±1,3	0,55±0,04 ^{1,2,3}	5,4±0,44 ¹
Опухоль	0,63±0,04	0,83±0,05 ¹	519,3±29,5 ¹	13,1±1,1	0,72±0,06	5,1±0,4 ¹
п/зона	0,63±0,05	1,2±0,1 ³	361,5±31,1 ^{1,3}	12,7±1,0	0,53±0,04 ^{1,3}	5,0±0,5 ¹
3 неделя						
Кожа	0,71±0,05 ¹	1,63±0,14 ^{1,2}	403,2±33,2 ¹	14,7±1,1	0,45±0,04 ¹	4,2±0,32 ^{1,2}
Опухоль	0,74±0,04 ¹	1,3±0,10	494,5±30,8 ¹	12,8±1,2	0,37±0,03 ^{1,2}	4,9±0,4 ¹
п/зона	0,72±0,05 ¹	1,54±0,15	389±26,7 ¹	15,4±1,0	0,49±0,03 ¹	3,8±0,28 ^{2,3}
4 неделя						
Кожа	0,71±0,05 ¹	1,14±0,10 ^{2,3}	424,2±38,5 ^{1,3}	14,8±1,2 ³	0,59±0,04 ^{1,2,3}	5,8±0,45 ^{1,2}
Опухоль	0,74±0,04 ¹	1,8±0,15 ^{1,2}	564±48 ¹	9,98±0,8 ^{1,2}	0,42±0,03 ¹	4,9±0,35 ¹
п/зона	0,72±0,05 ¹	1,03±0,09 ^{2,3}	441,5±35 ^{1,3}	13,4±1,0 ³	0,42±0,03 ¹	2,6±0,21 ^{1,2,3}

Примечание: 1 – достоверно по отношению к показателям в интактной коже $p<0,05-0,01$; 2- достоверно по сравнению с такими же образцами на предыдущем этапе исследования $p<0,05-0,01$; 3 – достоверно по сравнению с опухолью на этом же этапе исследования $p<0,05-0,01$. п/зона – перифокальная зона.

его формы, очевидно в связи с повышением содержания в 1,6 раза содержания ССГ. Через 2 недели после перевивки меланомы установлено повышение концентрации эстриола в 2,6 раза и в 1,3 раза эстрона, по сравнению с нормой. В то же время уровень общего тестостерона в неповрежденной коже снизился в 1,3 раза по сравнению с предыдущим этапом исследования, вернувшись к нормальным величинам, а Тсв. упал в 1,4 раза, по сравнению с нормой и с показателями 1-й недели. Концентрация ССГ в коже оставалась в пределах показателей 1-й недели, превышая значения нормы в 1,6 раз. В опухолевой ткани уровень эстрадиола соответствовал величинам здоровой кожи, а эстрон был выше в 2 раза по сравнению с нормой. и в 1,5 раза, по сравнению с показателями в неповрежденной коже. При этом содержание эстриола было снижено в 3,8 раза, по сравнению с неповрежденной кожей на этом же этапе исследования, и в 1,4 раза по сравнению с нормой. Концентрация как общей, так и свободной формы тестостерона не отличалась от показателей контроля, несмотря на повышенное в 1,6 раз содер-

жание ССГ. В перифокальной зоне через 2 недели эксперимента, при сравнении с контролем, установлено только повышение в 1,4 раза содержания эстрона и снижение в 1,5 раза – свТ, на фоне повышенной в 1,5 раза концентрации ССГ. Через 3 недели после перевивки меланомы в неповрежденной коже, опухоли и перифокальной зоне по сравнению с нормой возрос в 1,3 раза уровень эстрадиола. Концентрация эстрона не изменилась по сравнению с предыдущим сроком исследования, оставаясь повышенной по сравнению с интактной кожей в 1,5 раза, в 1,9 раза и в 1,5 раза соответственно. Изменения по сравнению с предыдущим сроком исследования произошли в содержании эстриола, уровень которого в коже снизился в 1,9 раза, а в опухоли и перифокальной зоне повысился в 1,6 раза и в 1,3 раза соответственно. Через 3 недели после перевивки меланомы B16/F10 не установлено изменения содержания общей формы тестостерона, однако концентрация свободного Т в опухоли на данном этапе снизилась в 1,9 раза, по сравнению с предыдущим сроком исследования, в то время как в неповрежденной коже и перифокаль-

Таблица 2. Коэффициенты соотношения эстрогенов и андрогенов в коже, опухоли и перифокальной зоне в динамике роста меланомы B16/F10

	E1+E2/E3	T/Еакт	Тсв/Еакт
Интактная кожа	0,69±0,05	18,6±1,7	1,13±0,11
Кожа 1 неделя	0,45±0,04 ¹	40,4±3,5 ¹	1,9±0,14 ¹
2 неделя			
Кожа	0,33±0,03 ^{1,2,3}	43,6±3,9 ^{1,3}	1,7±0,15 ^{1,3}
Опухоль	1,38±0,11 ¹	9,5±0,7 ¹	0,52±0,04 ¹
п/зона	0,83±0,06 ³	15,3±1,2 ³	0,63±0,05 ¹
3 неделя			
Кожа	0,68±0,06 ²	21,6±1,9 ²	0,66±0,05 ^{1,2,3}
Опухоль	0,94±0,07 ^{1,2}	13,6±1,0 ^{1,2}	0,39±0,03 ^{1,2}
п/зона	0,72±0,05	21,4±1,8 ^{2,3}	0,68±0,05 ^{1,3}
4 неделя			
Кожа	0,99±0,08 ^{1,2,3}	15±1,2 ²	0,6±0,04 ¹
Опухоль	0,72±0,06 ²	13,9±1,1 ¹	0,58±0,03 ¹
п/зона	1,13±0,09 ^{1,2,3}	11,9±0,9 ^{1,2}	0,37±0,02 ^{1,2,3}

Примечание: 1 – достоверно по отношению к показателям в интактной коже $p<0,05-0,01$; 2- достоверно по сравнению с такими же образцами на предыдущем этапе исследования $p<0,05-0,01$; 3 – достоверно по сравнению с опухолью на этом же этапе исследования $p<0,05-0,01$. п/зона – перифокальная зона.

ной зоне концентрация свободной формы андрогена оставалась на том же уровне, что и через 2 недели, то есть в среднем в 1,6 раза ниже нормы. При этом показатели ССГ оставались повышенными в коже и в опухоли в 1,3 раза и в 1,5 раза соответственно, а в перифокальной зоне не отличались от нормы, снизившись в 1,3 раза по сравнению с предыдущим этапом исследования. Через 4 недели эксперимента уровень эстрадиола в коже, опухоли и перифокальной зоне оставался, как и на предыдущем этапе исследования, повышенным в 1,3 раза, на фоне по-прежнему повышенного, в среднем в 1,8 раза, содержания эстрона. При этом только в образцах меланомы установлено повышение в 1,5 раза содержания эстриола. Уровень общей формы тестостерона снизился только в образцах меланомы в 1,3 раза, в коже и перифокальной зоне его содержание не отличалось от нормы и предыдущих сроков исследования. В то же время уровень активного, свободного тестостерона в исследованных образцах оставался сниженным, на фоне повышенного ССГ: в 1,8 раза в коже, в 1,5 раза в опухоли и сниженного в 1,3 раза в перифокальной зоне.

Известно, что эстрадиол и эстрон синтезируются из андрогенов и являются биологически актив-

ными эстрогенами, а образующийся из них метаболит эстриол – неактивным производным [17]. С целью установить изменения в балансе эстрогенов и андрогенов в исследуемых образцах в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей нами были высчитаны коэффициенты соотношения E1+E2/E3 – как уровень «активных эстрогенов», а также T/Еакт и Тсв/Еакт (таблица 2).

Табл. 2 Установлено, что через 1 неделю после перевивки опухоли кожа самок мышей среагировала резким снижением активных форм эстрогенов с накоплением тестостерона, как общей, так и свободной формы. Эстрогены активные снизились в 1,5 раза, T/Еакт повысился в 2,2 раза, а Тсв/Еакт в 1,7 раза. То есть через неделю после введения опухолевой взвеси в неповрежденной коже затормозились процессы синтеза эстрогенов. Та же ситуация отмечена в неповрежденной коже и через 2 недели после перевивки, однако уровень активных эстрогенов продолжал достоверно снижаться, став в 1,4 раза ниже, чем на предыдущем этапе исследования. В меланоме, напротив, содержание активных эстрогенов возросло в 2 раза, а T/Еакт и Тсв/Еакт снизились в 2 раза по сравнению с интактной кожей. Можно предполагать усиленный синтез

Таблица 3. Уровень прогестерона, пролактина, ССГ и цАМФ в коже, опухоли и перифокальной зоне у самок мышей с перевивкой меланомы B16.

	ЛГ (МЕ/гтк)	ФСГ (МЕ/гтк)	ЛГ/ФСГ	цАМФ (пмоль/гтк)	ЛГ гипофиза МЕ/гтк	ФСГ гипофиза МЕ/гтк
Интактная кожа	13,4±0,9	4,7±0,4	2,9±0,2	1,9±0,14	19,2±1,5	23,5±2,1
1 неделя						
Кожа	7,9±0,65 ¹	4,1±0,4	2,2±0,19 ¹	2,0±0,2	26,8±1,9 ¹	11,8±1,0 ¹
2 неделя						
Кожа	7,2±0,6 ^{1,3}	4,4±0,35 ³	1,6±0,13 ^{1,2,3}	1,8±0,15	65,1±5,4 ^{1,2}	63±6,1 ^{1,2}
опухоль	40,8±3,5 ¹	15,3±1,1 ¹	2,7±0,21	9,4±0,74 ¹		
п/зона	8,4±0,71 ^{1,3}	4,9±0,31 ³	1,7±0,12 ^{1,3}	3,6±0,31 ^{1,3}		
3 неделя						
Кожа	9,8±0,75 ^{1,2,3}	5,2±0,45 ³	1,9±0,16 ^{1,3}	1,4±0,11 ^{1,3}	84,3±6,5 ^{1,2}	39,2±2,9 ^{1,2}
опухоль	38,1±3,3 ¹	15,5±1,2 ¹	2,5±0,19	14,7±1,2 ^{1,2}		
п/зона	11,3±1,1 ^{2,3}	7±0,6 ^{2,3}	1,6±0,13 ^{1,3}	2,9±0,17 ¹		
4 неделя						
Кожа	8,9±0,7 ^{1,3}	2,9±0,23 ^{1,2,3}	2,1±0,19 ¹	4,9±0,38 ^{1,2,3}	86,6±7,5 ¹	54,9±4,3 ^{1,2}
опухоль	37,9±3,1 ¹	14±1,2 ¹	2,7±0,23	21,3±1,9 ^{1,2}		
п/зона	15,5±1,4 ^{2,3}	11±0,9 ^{1,2}	1,4±0,11 ¹	9,8±0,8 ^{1,2,3}		

Примечание: 1 – достоверно по отношению к показателям в интактной коже $p<0,05-0,01$; 2- достоверно по сравнению с такими же образцами на предыдущем этапе исследования $p<0,05-0,01$; 3 – достоверно по сравнению с опухолью на этом же этапе исследования $p<0,05-0,01$. п/зона – перифокальная зона.

эстрогенов опухоли из тестостерона. Через 2 недели в перифокальной зоне не выявлены достоверные изменения содержания активных эстрогенов или Т/Еакт, однако Тсв/Еакт снизился, как и в опухоли, в 1,8 раза. Через 3 недели после перевивки меланомы B16/F10 в коже нормализовалось содержание активных форм эстрогенов, не было достоверных изменений в Т/Еакт, а Тсв/Еакт снизился в 1,7 раза. Можно предположить, что в коже начался процесс расхода свободного тестостерона для синтеза эстрогенов, в основном эстрона. В то же время в опухоли через 3 недели повышение активных эстрогенов уменьшилось и, хотя превышало в 1,4 раза показатели в интактной коже, оказалось в 1,5 раза ниже, чем на предыдущем этапе исследования, Т/Еакт был в 1,4 раза ниже нормы, а Тсв/Еакт в 2,9 раза. По сравнению с предыдущим этапом исследования соотношение общей формы тестостерона к эстрогенам было в 1,4 раза выше, а свободной, напротив, в 1,3 раз ниже. Возможно, синтез эстро-

генов в опухоли на данном сроке исследования был уже не настолько актуален, как на начальных этапах роста. В перифокальной зоне содержание активных эстрогенов и отношение к ним свободной формы тестостерона не отличались от предыдущих этапов исследования, в то же время Т/Еакт повысилось в 1,4 раза. Через 4 недели после перевивки меланомы в неповрежденной коже установлено повышение содержания активных эстрогенов в 1,4 раза по сравнению с нормой и снижение Тсв/Еакт в 1,9 раза, что может свидетельствовать о перестройке ее гормонального баланса сходным с опухолью образом. В то же время в самой опухоли содержание активных эстрогенов через 4 недели после перевивки не отличалось от показателей в интактной коже. В образцах меланомы и через 4 недели эксперимента выявлена нехватка как общей, так и свободной формы тестостерона. Гораздо более серьезными оказались изменения в перифокальной зоне, содержание активных эстрогенов в которой

повысилось в 1,6 раза по сравнению с интактной кожей и предыдущим этапом исследования, а Т/Еакт и Тсв/Еакт снизились как по сравнению с нормой, так и по сравнению с показателями в образцах перифокальной зоны через 3 недели эксперимента: в 1,6 и 3,1 раза и в 1,8 раза и в 1,8 раза соответственно. Изменения синтеза и метаболизм эстрогенов и андрогенов регулируются пептидами аденогипофиза [17]. В связи с этим были исследованы изменения уровня ЛГ и ФСГ в гипофизе мышей с перевивной меланомой B16/F10 (таблица 3).

Табл. 3 В гипофизе самок в динамике роста меланомы B16/F10 уровень ЛГ прогрессивно возрастал с 1-й по 3-ю недели, превышая показатели интактных животных в 1,4 раза, в 3,4 раза и 4,4 раза соответственно, оставаясь выше в 4,5 раза через 4 недели. Концентрация ФСГ в гипофизе через 1 неделю после перевивки снизилась в 2 раза. Затем, через 2 недели – повысилась в 2,7 раза, оставаясь выше нормы на протяжении оставшихся этапов исследования, но снизившись в 1,6 раз по сравнению с предыдущим сроком исследования через 3 недели и затем повысившись в 1,4 раза через 4 недели. Так как рядом исследователей установлена возможность синтеза непосредственно в коже гипофизарных и гипоталамических регуляторных пептидов [8,9,10], мы сочли необходимым исследовать изменение локального содержания ЛГ и ФСГ в коже в процессе роста меланомы B16/F10. Определение локального уровня ЛГ и ФСГ в образцах неповрежденной кожи, опухоли и перифокальной зоны в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у самок мышей выявило интересные факты (таблица 2). Для неповрежденной кожи было характерно снижение уровня ЛГ в 1 – 2 недели в 1,7-1,9 раза, а в 3-4 недели в 1,4-1,5 раза, на фоне нормального содержания ФСГ, за исключением падения его концентрации в 1,6 раза через 4 недели после перевивки опухоли. В то же время в опухоли установлено повышенное содержание как ЛГ, так и ФСГ на протяжении всего эксперимента: ЛГ в среднем в 2,9 раза, а ФСГ в среднем в 3,2 раза. В перифокальной зоне меланомы через 2 недели после перевивки уровень ЛГ и ФСГ соответствовал показателям неповрежденной кожи, то есть ЛГ был снижен в 1,6 раза, а ФСГ не отличался от нормы. Но через 3 недели уровень регуляторных пептидов стал нарастать, что, несомненно, влияло на гормональный баланс перифокальной зоны, приблизив его к опухоли: уровень ЛГ и ФСГ возрос в 1,3 раза и в 1,4 раза соответственно по сравнению с предыдущим сроком исследования. Через 4 недели после перевивки меланомы в перифокальной зоне прогрессивное нарастание ЛГ и ФСГ продолжалось, их концентрации возросли в 1,4 раза и в 1,6 раза со-

ответственно по сравнению с предыдущим сроком исследования. Однако уровень ЛГ и ФСГ в опухоли был наиболее повышен среди всех исследованных образцов до конца эксперимента. Известно, что биологические эффекты регуляторных пептидов ЛГ и ФСГ реализуются через цАМФ-зависимые протеинкиназы [18]. В настоящем исследовании установлен прогрессивный рост уровня цАМФ в опухолевой ткани по сравнению с интактной кожей на протяжении всего эксперимента: в 4,9 раза через 2 недели, в 7,7 раза – через 3 недели и в 11,2 раза – через 4 недели после перевивки меланомы. В перифокальной зоне также отмечен рост концентрации цАМФ, хотя и не столь быстрый как в опухоли: в 1,8 раза через 2-3 недели после перевивки и в 5,2 раза – через 4 недели. В неповрежденной коже рост в 2,6 раза содержания цАМФ был установлен только через 4 недели после перевивки меланомы. На остальных этапах исследования уровень вторичного мессенджера либо был в пределах нормы – 1-2 недели, либо был снижен в 1,4 раза – 3 неделя эксперимента.

Обсуждение. В ходе исследования гормональных показателей в коже самок мышей с перевивной меланомой B16/F10 установлен ряд фактов указывающих на важную патогенетическую роль гормонов для роста опухоли. В опухоли, а затем поэтапно и в окружающих ее тканях выявлен рост активных эстрогенов, в основном за счет эстрона, на фоне сдвига эстрогеново-андрогенового баланса с формированием относительной андрогеновой недостаточности сначала в меланоме, а затем в перифокальной зоне и непораженной коже. На начальных этапах 1 и 2 недели после перевивки, даже после выхода опухоли, в непораженной коже преобладали андрогены над эстрогенами, тогда как в меланоме напротив, установлен сдвиг в сторону преобладания активных эстрогенов. Полученные результаты свидетельствуют о расширении опухолевого поля меланомы за счет изменения баланса между андрогенами и эстрогенами в процессе роста опухоли не только на перифокальную зону, но и на непораженную опухолевым процессом кожу. Известно, что биологические эффекты эстрогенов направлены на усиление пролиферации клеток, активизацию неоангиогенеза. В исследовании на самцах мышей с меланомой B16F10 Бандовкиной В.А. (2015) [19] показано повышение уровня эстрона в меланоме у самцов мышей, коррелировавшее с ростом активности факторов роста VEGF. Можно предположить усиленный синтез эстрогенов из андрогенов, регуляция которого происходила локально, регулируемая синтезируемыми опухолью регуляторными пептидами – ЛГ и ФСГ, на фоне роста

вторичного мессенджера цАМФ. Важным моментом в патогенезе меланомы оказался тот факт, что в непораженной коже до 2 недели эксперимента выявлена положительная корреляционная зависимость между Т/Еакт и ЛГ/ФСГ гипофиза ($r=0,9$; $p<0,05$), затем связи нарушаются. В опухолевой ткани со второй недели эксперимента положительная корреляционная связь ($r=0,89$; $p<0,05$) присутствовала между тестостероном и локальным ЛГ, а отрицательная между уровнем тестостерона и ЛГ гипофиза ($r=0,79$; $p<0,05$). В опухолевых образцах установлена сильная положительная связь между уровнем эстрогена и ЛГ/ФСГ ($r=0,87$; $p<0,05$). Подобные результаты могут свидетельствовать об отключении и даже извращении центральной регуляции аденогипофизом локального синтеза стероидов и переходом на аутокринное воздействие регуляторными пептидами опухолевых клеток.

Заключение. Таким образом, развитие и рост перевивной меланомы B16/F10 является сложным многостадийным процессом, изменяющим гормональный баланс и его регуляцию не только в близлежащем опухолевом регионе, но и в организме в целом. Нарушения гормоногенеза возникают на начальных стадиях путем аутокринных механизмов регуляции клетками перевитой и растущей меланомы, а затем паракринным способом распространяя свое влияние на близлежащие ткани и центральные регуляторные системы организма. Учитывая полученные результаты, следует продолжить исследование эндокринных осей организма с целью выявления и возможной коррекцией основных ключевых моментов патогенеза меланомы в зависимости от половой принадлежности особи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Isola AL, Eddy K, Chen S. Biology, therapy and implications of tumor exosomes in the progression of melanoma. *Cancers (Basel)*. 2016;8(12):110.
2. Chao C, Martin RC, Ross MI, et al. Correlation between prognostic factors and increasing age in melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:259-264.
3. Nosrati A, Wei ML. Sex disparities in melanoma outcomes: the role of biology. *Arch Biochem Biophys*. 2014; 563:42-50.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer

melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:3622–3634.

5. Karagas MR, Zens MS, Stukel TA, et al. Pregnancy history and incidence in melanoma in women: a pooled analysis. *Cancer Causes Control*. 2006; 17:11-19.

6. Scoggins CR, Ross MI, Reintgen DS, et al. Melanoma trial gender-related differences in outcome for melanoma patients. *Ann Surg*. 2006; 243(5):693-700.

7. de Giorgi V, Mavilia C, Massi D, et al. Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma: a real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemical study. *Arch Dermatol*. 2009; 145(1):30-36.

8. Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. *Exp Dermatol*. 2009;18(9): 760-763.

9. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, et al. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012; 212:1-115.

10. Cichorek M, Wachulska M, Stasiewicz A, Tymńska A. Skin melanocytes: Biology and development. *Adv Dermatol Allergol*. 2013;30(1):30-41.

11. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol*. 2008; 84:539-549.

12. Kichigina TN, Grushin VN, Belikova IS, Myadelets OD. Melanocytes: structure, function, methods of identification, role in cutaneous pathology. *Vestnik VGMU*. 2007;6(4):5-16. In Russian [Кичигина Т.Н., Грушин В.Н., Беликова И.С., Мяделец О.Д. Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии. *Вестник ВГМУ*. 2007; 6(4):5-16.]

13. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(11):1312-1316.

14. Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Pogorelova YA, Cheryarina ND. Characteristics of steroidogenesis in the tumor and surrounding tissues in experimental melanoma B16. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015;5:47-51. In Russian [Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. Особенности стероидогенеза в опухоли и окружающих тканях при экспериментальной меланоме B16. *Молекулярная медицина*. 2015; 5:47-51].

15. Kit OI, Frantsiyants EM, Bandovkina VA, Cheryarina ND. Growth factors vascular of endothelial and receptors in the dynamic of transplantable melanoma B16/F10 development. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2016; 21(5):253-258. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д. Половые различия функционирования щитовидной железы в динамике роста перевивной меланомы B16/F10 у мышей. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(5):253-258].

16. Treshhalina EM, Zhukova OS, Gerasimova GK, Andronova NV, Garin AM The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. М.: Гриф и К; Ч.1. 2012: 642—657. In Russian [Трещалина Е. М., Жукова О. С., Герасимова Г. К., Андропова Н. В., Гарин А. М. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; Ч.1. 2012: 642—657].

17. Leonova ZA, Florensov VV. Synthesis and functions of female sex hormones. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013; 2:10-13. In Russian [Леонова З.А., Флоренсов В.В. Синтез и функции женских половых гормонов. Сибирский медицинский журнал. 2013; 2:10-13.]

18. Yur'eva OV, Dubrovina VI Role of cyclic nucleotide signal systems in regulation of immuno- and pathogenesis. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 2(84):159-163. In Russian [Юрьева О.В., Дубровина В.И. Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в регуляции иммуно- и патогенеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 2(84):159-163].

19. Bandovkina VA, Frantsiyants EM, Cheryarina ND, et al. Regulatory role of estrogens in activation of angiogenesis and lymphogenesis growth factors in pathogenesis of B16/F10 melanoma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4. In Russian [Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Черярина Н.Д., и др. Регуляторная роль эстрогенов в активации факторов роста ангио- и лимфогенеза в патогенезе меланомы B16/F10. Современные проблемы науки и образования. 2015; 4: URL: <http://www.science-education.ru/127-20520>].

Информация об авторах:

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Козлова Маргарита Борисовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Трепитаки Лидия Константиновна, научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России;

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России.

Author information:

Valeriya A. Bandovkina, PhD, senior researcher of Laboratory of malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Elena M. Frantziyants, Dr. Sci., Prof., Head of Laboratory of Malignant tumor pathogenesis, Rostov Research Institute of Oncology;

Irina V. Kaplieva, PhD, MD, senior researcher of Laboratory of malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Margarita B. Kozlova, PhD, senior researcher of Laboratory of malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Lidiya K. Trepitaki, researcher of Laboratory of malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Natal'ya D. Cheryarina, laboratory doctor of Laboratory of malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology.