

УДК 616.65-006.6

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СЕАНСА HIFU-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ И ЦВЕТОВОГО ДОПЛЕРОВСКОГО КАРТИРОВАНИЯ**

<sup>1</sup>Лёвин В.П., <sup>1</sup>Неймарк А.И., <sup>1</sup>Тачалов М.А., <sup>2</sup>Лапий Г.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,  
Барнаул, e-mail: dr30041989@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», e-mail: pathol@inbox.ru

В статье анализируется влияние HIFU-терапии на состояние микроциркуляторного русла предстательной железы в рамках лечения локализованного рака простаты. Нами были изучены показания микроциркуляции (ЛДФ) и цветного доплеровского картирования (ЦДК) у 22 больных с локализованным раком простаты стадии T2NoMo до сеанса HIFU-терапии и спустя 6 месяцев после его проведения. Результаты, полученные методом ЛДФ и ЦДК, убедительно доказывают, что сеанс HIFU-терапии снижает средний показатель микроциркуляции в предстательной железе. Средний показатель микроциркуляции (М) до лечения составил 3,33 перф. ед., а после составил 2,21 перф. ед. Индекс резистентности и объемная плотность сосудистого сплетения так же значительно снижаются. В результате проведения сеанса HIFU-терапии нарушается структура и архитектура сосудов, отмечается беспорядочное расположение, уменьшение диаметра и извилистый ход сосудов. Все вышперечисленное способствует хаотичному движению эритроцитов, снижению скорости в единицу времени через единицу объема, тем самым снижая индекс микроциркуляции.

**Ключевые слова:** рак простаты, HIFU-терапия, лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), цветное доплеровское картирование (ЦДК)

**ASSESSMENT OF MICROCIRCULATION BEFORE AND AFTER THE SESSION OF HIFU THERAPY IN THE COURSE OF TREATMENT FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER USING LASER DOPPLER FLOWMETRY AND COLOR DOPPLER MAPPING**

<sup>1</sup>Levin V.P., <sup>1</sup>Neymark A.I., <sup>1</sup>Tachalov M.A., <sup>1</sup>Lapiy G.A.

<sup>1</sup>SBEI HPE «Altai State Medical University», Barnaul, e-mail: dr30041989@mail.ru;

<sup>2</sup>FSBSI «Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology», e-mail: pathol@inbox.ru

The article analyzes the impact of HIFU therapy upon the state of microcirculation in the prostate as a part of treatment for localized prostate cancer. We studied the values of microcirculation (LDF) and color Doppler mapping (DCM) in 22 patients with localized prostate cancer stage T2NoMo before the session of HIFU-therapy and 6 months after. The results, obtained using LDF and DRC, conclusively prove that the session of HIFU therapy reduces the average microcirculation in the prostate gland. The average index of microcirculation (M) was 3,33 PU before the treatment and 2,21 PU after the treatment. Resistance index and bulk density of the choroid plexus also decreased significantly. As a result of HIFU therapy session, the structure and architectonics of the vessels disrupts, disorderly arrangement of the vessels, reducing of the diameter, and their winding course are noted. All of the above contributes to the chaotic motion of red blood cells, decrease in the rate per time unit through a volume unit, thus reducing the index of microcirculation.

**Keywords:** prostate cancer, HIFU-therapy, laser Doppler flowmetry (LDF), color Doppler mapping (CDM)

В 2012 г. было зарегистрировано 29082 новых больных раком предстательной железы (РПЖ). Прирост абсолютного числа заболевших с 2007 по 2012 г. составил 43,8% (1-е место по величине прироста). В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РПЖ занимал 2-е ранговое место в России (12,1%).

По величине прироста стандартизованных показателей заболеваемости с 2007 по 2012 г. РПЖ занимал 1-е ранговое место в России (35,8%) [1]

Мировая медицинская общественность с тревогой указывает на исклю-

чительно быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% в год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев уже к 2030 году [5].

Целью нашего исследования явилась оценка состояния микроциркуляторного русла предстательной железы до и после проведения сеанса лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU) локализованного рака простаты с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и цветного доплеровского картирования (ЦДК).

При росте и развитии опухоли, как известно, меняется кровоснабжение пораженного участка, из-за активации ангиогенеза происходит процесс образования новых сосудов. Но структура злокачественных опухолей крайне редко приближается к структуре нормальных артерий и вен: чем быстрее растет опухоль, тем более несовершенным становится строение сосудов.

При РПЖ это подтверждается гистологической картиной беспорядочного расположения, асимметрией, обрывов с образованием карманов, извитым характером сосудов. Все это приводит к дезагрегации кровотока [4].

### Материалы и методы исследования

Нами были исследованы 22 больных с локализованным раком простаты стадии T2NoMo. Средний возраст больных составил 61,5 года, у всех выявлена аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона варьировала от 4 до 7. Всем больным до проведения HIFU-терапии с целью исключения метастазов и уменьшения объема предстательной железы проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза, радионуклидное сканирование костей скелета, УЗИ внутренних органов, трансуретральная резекция предстательной железы. Общепринятыми противопоказаниями для проведения HIFU-терапии считаются: кальцинаты предстательной железы; присутствие постоянных имплантированных радиоактивных гранул; свищи прямой кишки, уретры, мочевого пузыря; фиброз, сужение или другие аномалии прямой кишки; толщина стенки прямой кишки более 6 мм; объем ПЖ более 60 см куб.

Мы изучали систему микроциркуляции, которая представляет собой наименьшую функциональную единицу сосудистой системы, где микрососуды прямо окружают тканевые клетки, которые они снабжают нутриентами и от которых удаляют продукты метаболизма и состояние кровообращения в ПЖ с помощью цветового доплеровского картирования при проведении трансректального ультразвукового исследования.

Доплеровское сканирование является технологией, основанной на регистрации скоростей движения крови на основании отраженного сигнала: его регистрации, кодировки и наложения на двухмерное черно-белое изображение, в отличие от ЛДФ, которое основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов излучения [2].

Для оценки микроциркуляции методом ЛДФ нами использовался аппарат «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», РОССИЯ), состоящий из излучателя, фотоприемного устройства и световодных зондов-датчиков, включающих в себя три световода, заключенных в общий светопроницаемый луч. При изучении ЦДК использовался стационарный ультразвуковой сканер ACUSON S2000 SIEMENS (ГЕРМАНИЯ – США).

#### Ход исследования

Для исследования микроциркуляции простаты при кожной записи согласно акупунктурным точкам нами была выбрана точка проекции простаты, находящаяся на одинаковом расстоянии между анальным отверстием и корнем мошонки по средней линии

(шву промежности). Зонд-датчик устанавливался во время записи ЛДФ-сигнала в точке проекции простаты перпендикулярно коже промежности. Одним из условий проведения процедуры являлось нахождение пациента в теплом помещении в расслабленном состоянии либо лежа на спине с согнутыми коленями, либо лежа на гинекологическом кресле.

Поскольку регистрация ЛДФ-граммы ведется в режиме мониторинга, то регистрируется статистически усредненный параметр ПМ – показатель микроциркуляции. Он характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани и измеряется в относительных или перфузионных единицах (перф. ед.)

Второй показатель, отражающий поток эритроцитов, среднеквадратичное отклонение (СКО) – статистически значимые колебания скорости эритроцитов. Он также измеряется в перфузионных единицах и характеризует временную изменчивость микроциркуляции или колебательность потока эритроцитов.

Немаловажным показателем служит индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), который определяется путем соотношения между активными и пассивными механизмами регуляции кровотока и отражает поступление кислорода и питательных веществ в ткани.

Вычисляют ИЭМ по формуле

$$\text{ИЭМ} = A_{\max}LF/A_{\max}CF + A_{\max}HF,$$

где  $A_{\max}$  – максимальная амплитуда; LF – низкочастотные колебания кровотока; CF – пульсовые волны; HF – высокочастотные колебания кровотока.

Оценка спектра доплеровского сдвига частот проводилась по общепринятой методике, рассматривались количественные характеристики доплеровского спектра: пиковая линейная скорость кровотока; средняя и объемная скорость кровотока; пульсационный индекс; индекс резистентности.

Индекс резистентности (RI) является отношением разности пиковой линейной и диастолической скорости к пиковой линейной скорости кровотока, измеряется в условных единицах, у.е., и описывается по формуле

$$RI = (PV - VD)/PV,$$

где PV – пиковая линейная скорость кровотока; VD – диастолическая скорость кровотока.

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе расчетных параметров соотношение между перфузией ткани и величиной её изменчивости оценивается коэффициентом вариации:

$$Kv = \sigma/M \cdot 100 \%$$

Расчетные параметры  $M$ ,  $\sigma$  и  $Kv$  дают общую оценку состояния микроциркуляции крови.

После обработки результатов мы получили статистически достоверные отличия между показателями микроциркуляции у больных до сеанса HIFU-терапии и спустя 6 месяцев после его проведения. Средний показатель микроциркуляции ( $M$ ) до лечения составил 3,33 перф.ед., а после составил 2,21 перф.ед. Таким образом, у больных по-

	До лечения	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Индекс резистентности	0,59 ± 0,11	0,12 ± 0,8	0,16 ± 0,5	0,26 ± 0,12
Объемная плотность сосудистого сплетения	2,5 ± 0,37 (периферия) 0,3 ± 0,06 (центр)	0,35 ± 0,17 (периферия) 0 (центр)	0,44 ± 0,17 (периферия) 0 (центр)	0,89 ± 0,12 (периферия) 0,1 ± 0,03 (центр)

сле проведения сеанса HIFU-терапии выявлено снижение циркулирующей крови в микроциркуляторном русле ткани простаты. Наблюдалась тенденция к снижению медленных ( $\alpha$ , LF) и быстрых (HF) колебаний, среднеквадратического отклонения (СКО).

При ЦДК визуализируемые нами кровеносные сосуды были мелкими, извитыми с турбулентным током крови, а зачастую выглядели в виде пульсирующей точки. В этом случае проследить ход сосуда не представлялось возможным. Известно, абсолютные показатели скорости кровотока напрямую зависят от угла между датчиком и исследуемым сосудом, и, таким образом, именно ошибки в определении направления вектора тока крови могут привести к неправильному вычислению скорости кровотока. Поэтому для характеристики гемодинамики у больных, страдающих РПЖ, мы выбрали оптимальный показатель – индекс резистентности, который не является угловым и корректно характеризует кровоток, даже когда не удается четко определить ход сосуда. Индекс резистентности при раке оказался в 1,2 раза ниже аналогичного показателя неизмененных сосудов предстательной железы.

При взятии контрольной мультифокальной биопсии простаты спустя 6 месяцев в подавляющем числе биоптатов на первый план независимо от срока после лечения выступают фиброзные изменения. Фиброз занимает до 70–90% всего материала. Среди фиброзной ткани определяется железистый компонент. Количество сосудов варьируется от 7 до 15 в поле зрения (ув.100). В ранние сроки после лечения они полнокровны, в более поздние сроки – почти пусты. [3]

При проведении ЦДК после HIFU-терапии отмечено, что в первые 3 месяца после процедуры невозможно оценить основные параметры кровотока, т.к. отсутствует сосудистый рисунок.

Для оценки кровотока в остаточной ткани ПЖ после проведения HIFU использованы следующие параметры: индекс резистентности и объемная плотность сосудистого сплетения, которая измеряется в сосуд/кв. см, которая измерялась в центральной и периферической зонах ПЖ. Контрольные измерения проводились через 3, 6 и 12 месяцев после лечения, результаты представлены в таблице.

### Заключение

Результаты, полученные методом ЛДФ и ЦДК, указывают на снижение микроциркуляции в капиллярном русле, стазе крови в тканях предстательной железы. После проведения HIFU-терапии нарушается структура, архитектоника сосудов, отмечается беспорядочное расположение, уменьшение диаметра и извилистый ход сосудов, некоторые из них слепо заканчиваются, образуя карманы. Все вышеперечисленное способствует хаотичному движению эритроцитов, снижению скорости в единицу времени через единицу объема, тем самым снижая индекс микроциркуляции

### Список литературы

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – М.: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, 2014. – 226 с.
2. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. // Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния микроциркуляции крови. – М., 2012. – 32 с.
3. Маслякова Г.Н., Воронина Е.С. Лечебный патоморфоз рака предстательной железы после HIFU-терапии // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. № 4.
4. Михалева Л., Пушкарь Д., Ткаченко Е., Рудоманова И. Кровоснабжение предстательной железы при ее доброкачественных и злокачественных новообразованиях // Врач. – 2006. – № 6. – С. 66–67.
5. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: материалы 5-й Всерос. конф. – Обнинск, 2003. – С. 98.

### References

1. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012 godu / pod red. M.I. Davydova, E.M. Aksel. M.: Rossijskij onkologicheskij nauchnyj centr im. N.N. Blohina, 2014. 226 p.
2. Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.B. // Lazernaja doplerovskaja floumetrija v ocenke sostojanija mikro-cirkuljacii krovi. M., 2012. 32 p.
3. Masljakova G.N., Voronina E.S. Lechebnyj patomorfоз raka predstatelnoj zhelezy posle HIFU-terapii // Bjulleten medicinskih Internet-konferencij. 2013. T. 3. no. 4.
4. Mihaleva L., Pushkar D., Tkachenko E., Rudomanova I. Krovosnabzhenie predstatelnoj zhelezy pri ee dobrokachestvennyh i zlokachestvennyh novoobrazovanijah // Vrach. 2006. no. 6. pp. 66–67.
5. Matveev B.P. Statistika onkourologicheskikh zabolevanij // Aktualnye voprosy lechenija onkourologicheskikh zabolevanij: materialy 5-j Vseross. konf. Obnisk, 2003. pp. 98.

### Рецензенты:

Бувеч Е.И., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. проф. З.С. Баркагана, ГБУЗ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

Климачев В.В., д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом, ГБУЗ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.