

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

Сеченовский SECHENOV MEDICAL JOURNAL **вестник**

Том/Volume 10
№2, 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рак молочной железы

Аденокарцинома легкого

Транзиторная неонатальная миастения

ОБЗОР

Стимуляторы эритропоэза
у детей первого года жизни

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Одноэтапное
лапароскопическое лечение
осложнений дивертикулярной
болезни



СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУКА О ЖИЗНИ

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам
медико-биологических наук, клинической медицине, фармацевтическим наукам

Главный редактор

П.В. Глыбочко – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

М.И. Секачева – д-р мед. наук, проф., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600

Научный редактор

М.Ю. Надинская – канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Редакционный совет

● **Е. Айкава** – канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 ● **В.Б. Аникин** – канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 ● **Г.Б. Белякович** – д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 ● **О.Б. Блюсс** – канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 ● **Д.В. Бутнару** – канд. мед. наук, доц., директор научно-технологического парка биомедицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100 ● **Э. Грандоне** – д-р мед. наук, проф., госпиталь Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 ● **А.А. Заикин** – канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 ● **А.М. Казарян** – д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 ● **Д.Б. Мунблит** – канд. мед. наук, почетный лектор Imperial College London (Лондон, Великобритания); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 ● **С. Петанидис** – канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 ● **Д. Риццо** – д-р мед. наук, проф., госпиталь Cristo Re (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 ● **Х.Э. Санер** – д-р

мед. наук, проф., Бернский университет (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 ● **А.А. Свицунов** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 ● **А. Спаллоне** – д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейрочентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 ● **В.В. Фокин** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 34769949900

Редакционная коллегия

● **Ю.Н. Беленков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. госпитальной терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006528098 ● **Л.А. Бокерия** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 ● **А.Н. Герасимов** – д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 8203895400 ● **С.В. Готье** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6701401494 ● **С.В. Грачев** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 16541638600 ● **И.И. Дедов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ эндокринологии (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 ● **В.Т. Ивашкин** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 ● **П.Ф. Литвицкий** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6602403952 ● **А.Д. Макацария** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 ● **Д.А. Напалков** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 ● **Ч.С. Павлов** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 ● **С.В. Пирожков** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 ● **И.В. Решетов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 ● **А.Н. Стрижаков** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 ● **А.А. Суфианов** – д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 ● **Г.Т. Сухих** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 ● **В.А. Хачатрян** – д-р мед. наук, проф., руководитель отделения нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 ● **А.Ф. Черноусов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. каф. хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 ● **В.И. Чиссов** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006207122 ● **А.С. Шершевер** – д-р мед. наук, проф., Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Издается с 2010 г. Выходит 4 раза в год.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-71736 от 30 ноября 2017 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Подписной индекс в каталоге агентства «Пресса России» – 29124.

Учредитель и издатель

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редактор-корректор: М.Э. Витвицкая

Верстка: Д.А. Антонова

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 8. Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

Подготовлено к печати в ООО «Объединенная редакция»: <http://orscience.ru>

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в электронном виде из журнала «Сеченовский вестник» допускаются только с письменного разрешения учредителя и издателя

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

Volume 10
No. 2, 2019



SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine, and pharmaceutical sciences

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Marina I. Sekacheva – MD, PhD, DMSc, Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia – MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva – MD, PhD, Assistant Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Editorial Council

● **Elena Aikawa** – MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 ● **Vladimir B. Anikin** – MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 ● **Goran B. Bjelaković** – MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 ● **Oleg B. Blyuss** – PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 ● **Denis V. Butnaru** – MD, PhD, Associate Professor, Director of Science & Technology Park for Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100 ● **Elvira Grandone** – MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 ● **Alexey A. Zaikin** – PhD, Chair, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 ● **Airazat M. Kazaryan** – MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 ● **Daniel B. Munblit** – MD, MSc, PhD, Honorary Lecturer, Imperial College London (London, UK); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 ● **Savvas Petanidis** – PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 ● **Giuseppe Rizzo** – MD, DMSc, Professor, Hospital Cristo Re (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 ● **Hugo E. Saner** – MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 ● **Andrey A. Svistunov** –

MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 ● **Aldo Spallone** – MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 ● **Victor V. Fomin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Vice-rector for Healthcare and Continuing Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 34769949900 ●

Editorial Board

● **Yuriy N. Belenkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Hospital Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006528098 ● **Leo A. Bockeria** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 ● **Andrey N. Gerasimov** – PhD, D.Sc, Professor, Head of Medical Computer Science and Statistics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 8203895400 ● **Sergey V. Gautier** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Academician Shumakov Center of Transplantology and Artificial Organs (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6701401494 ● **Sergey V. Grachev** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 16541638600 ● **Ivan I. Dedov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 ● **Vladimir T. Ivashkin** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Propedeutics of Internal Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 ● **Peter F. Litvitskiy** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6602403952 ● **Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 ● **Dmitrii A. Napalkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 ● **Chavdar S. Pavlov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 ● **Sergey V. Pirozhkov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 ● **Igor V. Reshetov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 ● **Alexander N. Strizhakov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 ● **Albert A. Sufianov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 ● **Gennadiy T. Sukhikh** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 ● **William A. Khachatryan** – MD, PhD, Professor, Head of Pediatric Neurosurgery Department at Polenov Russian Neurosurgical Institute (Saint Petersburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 ● **Alexander F. Chernousov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 ● **Valeriy I. Chissov** – MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006207122 ● **Alexander S. Shershever** – MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122 ●

The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only. Published since 2010. Issued four times a year. The Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database.

The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Mass media state registration certificate PI No FS77-71736 as of 30 November 2017 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Subscription index in the Russian Press Agency catalog – 29124

Established and published by Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editor-proofreader: Marina E. Vitvitskaya

Page layout: Daria A. Antonova

Format 60×90 1/8. Printer spreads 8. Off set print. Print run 1000 copies.

Prepared for print at the Ob'yedinnennaya redaktsiya: <http://orscience.ru>

Reprinting or any digital copying of materials and illustrations from the "Sechenov Medical Journal" is to be authorized by the founder and the publisher in writing.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРВИЧНО-ОПЕРАБЕЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПОДТИПЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
ПРОГНОЗА

*В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова,
Н.И. Мехтиева, Н.Ю. Шагина,
Я.В. Вишневецкая, В.В. Селиванова*

ПОДАВЛЕНИЕ РОСТА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
КСЕНОГРАФТНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ
ЛЕГКОГО 4-АЛКИЛ-ЗАМЕЩЕННЫМ
ПРОИЗВОДНЫМ 2-АМИНОХРОМЕНА

*Е.А. Самышина, М.О. Дудина, Е.В. Блинова,
И.Р. Суслова, О.Н. Дерябина, Д.С. Блинов,
П.Н. Жданов*

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ЦИТИКОЛИНА ЭФФЕКТИВНЕЕ ЛЕЧЕБНОГО
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТРАНЗИТОРНОЙ
ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС

*Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов, А.Г. Шапкин,
М.С. Хлесткина, А.М. Машкин, Р.А. Суфианов*

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
СУКЦИНАТА ЦИНКА НА КОРУ БОЛЬШИХ
ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

*Г.А. Пьявченко, А.Г. Алексеев, Е.С. Серёгина,
О.А. Стельмашук, Е.А. Жеребцов, А.В. Дунаев,
С.Л. Кузнецов*

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОТРАВЛЕНИЯМИ
ЭТАНОЛОМ И СУРРОГАТАМИ АЛКОГОЛЯ
В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД
С 2010 ПО 2017 ГОД

*Е.И. Лоскутникова, А.Ю. Гиль, И.Н. Алехин,
Р.А. Хальфин*

АНАЛИЗ ПРОГРАММ ОБЕСПЕЧЕНИЯ
АКТИВНОГО ДОЛГОЛЕТИЯ ЛИЦ СТАРШИХ
ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В МОСКОВСКОМ
РЕГИОНЕ

Н.И. Бурдаев, С.Г. Сбоева, С.А. Кривошеев

ЧАСТОТА И ФАКТОРЫ РИСКА ТРАНЗИТОРНОЙ
НЕОНАТАЛЬНОЙ МИАСТЕНИИ

*Н.А. Хрущева, Н.И. Щербаклова,
А.А. Шабалина, М.В. Костырева*

ORIGINAL ARTICLES

PRIMARY OPERABLE BREAST CANCER:
MOLECULAR SUBTYPES AND MORPHOLOGICAL
PROGNOSTIC FACTORS

*Valeriy E. Ponomarev, Svetlana B. Polikarpova,
Nigar I. Mehtieva, Natalya U. Shagina,
Yana V. Vishnevskaja, Veronika V. Selivanova*

ANTITUMOR ACTION OF AN AMINOCHROMENE
DERIVATIVE ON HUMAN-DERIVED LUNG
ADENOCARCINOMA XENOGRAFT MODEL

*Elena A. Samishina, Marina O. Dudina,
Ekaterina V. Blinova, Irina R. Suslova,
Olga N. Deryabina, Dmitry S. Blinov,
Pavel N. Zhdanov*

PREVENTIVE CITICOLINE ADMINISTRATION
IS MORE EFFECTIVE THAN THERAPEUTIC IN
MODEL OF TRANSIENT CEREBRAL ISCHEMIA
IN RATS

*Galina Z. Sufianova, Albert A. Sufianov,
Andrei G. Shapkin, Maria S. Khlestkina,
Andrei M. Mashkin, Rinat A. Sufianov*

EVALUATION OF THE ZINC SUCCINATE TOXIC
EFFECT ON THE CEREBRAL CORTEX OF RAT

*Gennadii A. Piavchenko, Aleksander G. Alekseev,
Evgenia S. Seryogina, Olga A. Stelmashchuk,
Evgeny A. Zhrebtsov, Andrey V. Dunaev,
Sergey L. Kuznetsov*

ANALYSIS OF MORBIDITY WITH POISONINGS
WITH ETHANOL AND SURROGATE ALCOHOLS
IN IRKUTSK REGION BETWEEN 2010 AND 2017

*Ekaterina I. Loskutnikova, Artem U. Gil,
Igor N. Alekhin, Ruslan A. Khalfin*

ANALYSIS OF PROGRAMS FOR ENSURING ACTIVE
LONGEVITY OF PERSONS OF OLDER AGE GROUPS
IN THE MOSCOW REGION

*Nikolay I. Burdaev, Sanna G. Sboeva,
Sergey A. Krivosheev*

FREQUENCY AND RISK FACTORS FOR TRANSIENT
NEONATAL MYASTHENIA

*Nadezhda A. Khrushcheva, Natalya I. Shcherbakova,
Alla A. Shabalina, Marina V. Kostyreva*

ОБЗОР

ПРИМЕНЕНИЕ ДАРБЭПОЭТИНА АЛЬФА У ДЕТЕЙ
ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

*А.В. Щеголев, Г.З. Суфианова, А.А. Суфианов,
Н.Е. Иванова, М.С. Хлёсткаина*

63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОДНОЭТАПНОЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ
ТОЛСТОЙ КИШКИ

*Э.А. Галлямов, Ю.Б. Бусырев, И.В. Горбачева,
В.А. Дугин*

70

REVIEW

THE USE OF DARBEPOETIN ALPHA IN INFANTS

*Alexey V. Shchegolev, Galina Z. Sufianova,
Albert A. Sufianov, Natalia E. Ivanova,
Maria S. Khlestkina*

CLINICAL CASE

ONE-STAGE LAPAROSCOPIC TREATMENT
OF CHRONIC INFLAMMATORY COMPLICATIONS
OF DIVERTICULAR COLON DISEASE

*Eduard A. Gallyamov, Yuri B. Busyrev,
Irina V. Gorbacheva, Valentin A. Dugin*

Первично-операбельный рак молочной железы: молекулярно-биологические подтипы и морфологические факторы прогноза

В.Е. Пономарев¹, С.Б. Поликарпова¹, Н.И. Мехтиева², Н.Ю. Шагина¹, Я.В. Вишневская², В.В. Селиванова¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных первично-операбельным раком молочной железы (РМЖ) в зависимости от морфологических и биологических особенностей опухоли.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 974 пациентки в возрасте от 30 до 82 лет (средний возраст 54,5 года) с первично-операбельным РМЖ (T1-2N0-1M0), наблюдавшиеся с 2005 по 2012 г. Изучены общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в зависимости от гистологического типа, молекулярно-биологического подтипа РМЖ, статуса аксиллярных лимфатических узлов (ЛУ), лимфоваскулярной инвазии, степени злокачественности, индекса пролиферации Ki-67 и экспрессии белка HER2. Статистическая обработка данных включала сравнение частот изучаемых признаков, анализ кривых выживаемости методом Каплана–Мейера.

Результаты. Показатели 5-летней ОВ и 5- и 10-летней ОВ и БРВ были ниже при смешанной гистологической форме по сравнению с инфильтративным раком неспецифического типа ($p=0,03$) и инфильтративным дольковым раком ($p=0,01$). При отсутствии метастазов в регионарных ЛУ показатели 5- и 10-летней ОВ были выше по сравнению с поражением макрометастазами одного ($p=0,02$) либо двух и более ЛУ ($p=0,004$): 96,0 и 89,3%; 95,4 и 79,0%; 88,9 и 79,3% соответственно. Аналогичная тенденция отмечена для показателей 5- и 10-летней БРВ. ОВ при отсутствии метастазов в ЛУ была больше при люминальном В HER2-положительном подтипе и трижды негативном РМЖ. Степень злокачественности опухоли не оказывала влияния на ОВ. Вероятность рецидива заболевания была значимо выше у больных со степенью G3, чем со степенью G1 ($p=0,00001$) и G2 ($p=0,002$): показатели 5- и 10-летней БРВ составили: 84,8 и 55,0%; 94,1 и 86,0%; 88,9 и 72,2% соответственно. Экспрессия HER2 и индекс пролиферации Ki-67 влияли на показатели БРВ, не оказывая влияния на ОВ.

Выводы. Морфологическими факторами, ухудшающими ОВ и БРВ больных первично-операбельным РМЖ, являются: наличие в регионарных ЛУ макрометастазов, поражение двух и более ЛУ, наличие лимфоваскулярной инвазии, смешанная гистологическая форма РМЖ. К подтипам с более агрессивным течением отнесены: HER2-положительные опухоли и трижды негативный РМЖ.

Ключевые слова: первично-операбельный рак молочной железы, метастазы в регионарных лимфоузлах, лимфоваскулярная инвазия, молекулярно-биологический подтип, гистологический тип, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость, HER2, Ki-67.

Рубрики MeSH:

МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ПАТОЛОГИЯ - - ХИРУРГИЯ

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА - ПАТОЛОГИЯ - - ХИРУРГИЯ

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА, МЕТАСТАЗЫ - ПАТОЛОГИЯ

НОВООБРАЗОВАНИЙ ИНВАЗИВНОСТЬ - ПАТОЛОГИЯ

БЕЗРЕЦИДИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Для цитирования: Пономарев В.Е., Поликарпова С.Б., Мехтиева Н.И. и др. Первично-операбельный рак молочной железы: молекулярно-биологические подтипы и морфологические факторы прогноза. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 5–13. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.5-13

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Валерий Евгеньевич Пономарев, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (495) 622-97-26

E-mail: valeryponomarev321@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 15.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Primary operable breast cancer: molecular subtypes and morphological prognostic factors

Valeriy E. Ponomarev¹, Svetlana B. Polikarpova¹, Nigar I. Mehtieva², Natalya U. Shagina¹, Yana V. Vishnevskaja², Veronika V. Selivanova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the immediate and long-term results of treatment of patients with a primary operable breast cancer, depending on the morphological and biological characteristics of the tumor.

Materials and methods. The retrospective study included 974 patients aged from 30 to 82 years (a mean age of 54.5 years) with a primary operable breast cancer (T1-2N0-1M0) observed from 2005 to 2012. The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were studied depending on the histological type, molecular-biological subtype of breast cancer, axillary status, lymphovascular invasion, tumor histologic grade, proliferation index (by Ki-67 staining) and HER2 protein expression. Statistical data processing included a comparison of the frequencies of the studied traits, analysis of survival curves by the Kaplan–Meier method.

Results. Indicators of a 5-year OS and 5 and 10-year OS and DFS were lower in carcinomas of mixed type compared with invasive carcinoma of no special type ($p=0.03$) and invasive lobular carcinoma ($p=0.01$). In the absence of metastases in regional lymph nodes, indicators of 5 and 10-year OS were higher compared with the macrometastatic involvement of one ($p=0.02$) or two or more lymph nodes ($p=0.004$): 96.0% and 89.3%; 95.4% and 79.0%; 88.9% and 79.3%, respectively. A similar trend has been noted for indicators of 5 and 10-year DFS. The OS in the absence of metastases in the lymph nodes was greater with the luminal B HER2-positive subtype and triple-negative breast cancer. The degree of malignancy of the tumor had no effect on OS. The probability of disease recurrence was significantly higher in patients with a degree of G3 compared with G1 ($p=0.00001$) and G2 ($p=0.002$): the rates of 5 and 10-year-old DFS were: 84.8 and 55.0%; 94.1 and 86.0%; 88.9 and 72.2%, respectively. The expression of HER2 and Ki-67 proliferation index influenced the DFS without affecting the OS.

Conclusions. The morphological factors deteriorating the OS and DFS of patients with primary operable breast cancer are the presence of macrometastases in regional lymph nodes, the defeat of two or more lymph nodes, the presence of lymphovascular invasion, mixed histological form of breast cancer. The subtypes with a more aggressive course include: HER2-positive tumors, triple negative breast cancer.

Keywords: primary operable breast cancer, regional lymph nodes metastases, lymphovascular invasion, molecular subtype, histological type, overall survival, disease-free survival, HER2, Ki-67.

MeSH terms:

BREAST NEOPLASMS - PATHOLOGY - - SURGERY

BREAST - PATHOLOGY - - SURGERY

LYMPHATIC METASTASIS - PATHOLOGY

NEOPLASM INVASIVENESS - PATHOLOGY

DISEASE-FREE SURVIVAL

For citation: Ponomarev V.E., Polikarpova S.B., Mehtieva N.I. et al. Primary operable breast cancer: molecular subtypes and morphological prognostic factors. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 5–13. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.5-13

CONTACT INFORMATION:

Valery E. Ponomarev, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (495) 622-97-26

E-mail: valeryponomarev321@gmail.com

The article received: 15.03.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений

БРВ – безрецидивная выживаемость

ИДР – инфильтративный дольковый рак

ИР НСТ – инфильтративный рак неспецифического типа

ЛУ – лимфатические узлы

ОВ – общая выживаемость

РМЖ – рак молочной железы

ТН РМЖ – трижды негативный рак молочной железы

ER – рецепторы эстрогена

G – гистологическая степень злокачественности

HER2 – человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в Российской Федерации первое место занимает рак молочной железы (РМЖ): ежегодно данная патология впервые диагностируется примерно у 65 тыс. пациенток [1].

К сожалению, результаты лечения отдельных пациентов не всегда являются удовлетворительными. В связи с этим возникает необходимость в надежных клиничко-морфологических прогностических факторах для выбора тактики ведения пациентов.

Важное прогностическое значение, оказывающее влияние на общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), имеют: размер опухоли, морфологические особенности, наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ), характеристика молекулярно-биологического профиля опухоли. Прогностическая значимость пролиферативной активности опухолевых клеток, индексов апоптоза, маркеров межклеточной адгезии и белков цитоскелета злокачественных клеток – предмет исследования в настоящее время [2]. Рецепторный статус опухоли и экспрессия человеческого рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2) являются надежными предикторами, которые вошли в клиническую практику для прогнозирования ответа на терапию при лечении РМЖ.

В настоящее время используется гистологическая классификация опухолей молочной железы, принятая в 2011 г. в Лионе на заседании рабочей группы по опухолям молочной железы в составе Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) [3]. Молекулярно-генетическая классификация РМЖ предложена в 2000 г. С. Perou и соавт. Согласно данной классификации, по степени экспрессии генетического профиля, выделяют люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный РМЖ (ТН РМЖ). Каждый из видов «молекулярно-генетических типов» характеризуется особенностями ответа опухоли на проводимое лечение и различным исходом заболевания» [4].

Исследования по оценке выживаемости в основном фокусируются на морфологическом субстрате и степени его дифференцировки. В исследовании D. Henson и соавт. [5] продемонстрировано, что пациенты со II стадией заболевания и степенью G1 имели такую же выживаемость, как и пациенты с I стадией заболевания и со степенью G3. Причем на прогноз 5-летней выживаемости у первой группы пациентов также не влияло наличие метастазов в аксиллярных ЛУ.

С. Desmedt и соавт. [6] в многофакторном анализе показали, что в позитивных по рецептору эстрогена – ER/HER2-негативных опухолях только гистологическая степень злокачественности сохраняла свою связь с БРВ. В серии исследований Ноттингемской группы [7] гистологическая оценка была независимым предиктором БРВ для ER-позитивных/HER2-негативных опухолей.

Опухоли со степенью G1 имеют тенденцию к позднему рецидивированию и существенно не влияют на показатели ОВ и БРВ. Опухоли со степенью G2 показывают промежуточный результат в первые годы наблюдения, однако при долгосрочном наблюдении отмечается очевидная тенденция к ухудшению как ОВ, так и БРВ [8].

Таким образом, можно отметить прямую зависимость между биологической и клинической ролью степени гистологической дифференцировки и показателями ОВ и БРВ. Вместе с этим вопрос о влиянии взаимоотношения морфологических характеристик опухолей РМЖ и молекулярно-генетических подтипов на показатели выживаемости до сих пор мало освещен в научной литературе.

Цель работы: изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от морфологических и биологических особенностей опухоли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Комитетом по этике: протокол №31 от 14.05.2016. В ретроспективное исследование включены 974 пациентки в возрасте от

Таблица 1. Молекулярно-биологическая характеристика первично-операбельного РМЖ в зависимости от гистологического типа (n=649)

Table 1. Molecular characteristics of primary operable breast cancer depending on the histological type (n=649)

Гистологический тип	Молекулярный подтип РМЖ										Значение <i>p</i>
	люминальный А		люминальный В		люминальный В		нелюминальный		трижды		
	HER2-		HER2-		HER2+		HER2+		негативный		
	n=267		n=132		n=48		n=57		n=145		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИР НСТ	180	67,4	73	55,3	41	85,4	51	89,5	116	80,0	<0,05
ИДР	48	18,0	32	24,2	2	4,2	1	1,7	11	7,6	<0,05
Смешанный	10	3,8	11	8,4	2	4,2	3	5,3	0		>0,05
Редкие формы	29	10,8	16	12,1	3	6,2	2	3,5	18	12,4	>0,05

30 до 82 лет (средний возраст $54,5 \pm 0,7$ года) с первично-операбельным РМЖ (T1-2N0-1M0), получавшие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» с 2005 по 2012 г.

Средний размер опухоли при морфологическом исследовании составил $2,2 \pm 0,1$ см (максимальный размер — 5,0 см). В 875 (89,9%) случаях при морфологическом исследовании в молочной железе выявлен один опухолевый узел. Мультицентрический характер роста опухоли отмечен в 84 (8,6%) случаях: 2 опухолевых узла — в 64 (6,6%) наблюдениях, 3 — в 5 (0,5%), 4 — в 4 (0,4%) случаях. Мультифокальность установлена у 12 (1,2%) пациенток. В 3 (0,3%) случаях при морфологическом исследовании опухолевый узел выявлен не был.

В исследовании изучены показатели ОВ и БРВ в зависимости от гистологического типа, молекулярно-биологического подтипа РМЖ, статуса аксиллярных ЛУ (наличие метастазов, прорастание капсулы), лимфоваскулярной инвазии, степени злокачественности, фокусов рака *in situ*, периневрального роста опухоли, некроза в опухоли, наличия микрокальцинатов и изменений в окружающей опухоль ткани, индекса пролиферации Ki-67 и степени экспрессии белка HER2.

При подозрении на наличие сосудистой инвазии для выявления раковых эмболов в просвете кровеносных сосудов производилось иммуногистохимическое окрашивание срезов с использованием сосудистых маркеров (CD31, CD34). В сомнительных случаях наличия раковых клеток в лимфатическом коллекторе использовалось иммуногистохимическое окрашивание с антителом к D2-40. Результат исследования HER2-статуса оценивался с помощью балльной шкалы оценки 0, 1+, 2+, 3+. Результат 0 и 1+ считался HER2-негативным, 2+ — оценивался как пограничный и 3+ — считался положительным. Пациентам с пограничным результатом с целью уточнения статуса проводилось FISH-исследование.

Статистическая обработка данных, полученных в исследовании, производилась с помощью программ Excel (Microsoft, США) и SAS (версия 11.0,

SAS, США). Дескриптивные статистики приведены как частоты для качественных признаков и как среднее и ошибка среднего для количественных. Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий χ^2 ; для малых выборок — точный критерий Фишера. Кривые выживаемости анализировались методом Каплана–Мейера, их сравнение производилось методом log-rank. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистологический тип и молекулярно-биологические подтипы опухоли

Среди гистологических типов РМЖ статистически значимо чаще наблюдался инфильтративный рак неспецифического типа — ИР НСТ (No Special Type — по классификации WHO 2012 г.) — 69,9% ($p=0,001$). Реже диагностирован инфильтративный дольковый рак (ИДР) — классический, смешанный, гистиоцитозидный (плеоморфный) варианты — 15,3%. Среди редких форм были тубулярный, слизистый, медулярный и папиллярный варианты — 4,6%. Также встречались микроинвазивная карцинома и смешанные гистологические варианты строения — 10,2%.

Молекулярно-биологические особенности РМЖ определены у 649 пациенток, у 41,1% выявлен люминальный А подтип, 20,4% — люминальный В HER2-негативный подтип, 7,5% — люминальный В HER2-позитивный подтип, 8,7% — нелюминальный HER2-позитивный подтип, у 22,3% диагностирован ТН РМЖ.

При сопоставлении молекулярно-биологических подтипов опухоли с вариантами гистологического строения выявлено, что ИР НСТ статистически значимо реже встречается при люминальном А и люминальном В HER2-негативном молекулярном подтипе по сравнению с другими молекулярными подтипами: 67,4 и 55,3% против 80,6–89,5% соответственно ($p<0,05$). ИДР статистически значимо чаще встречается при люминальном А и люминальном В

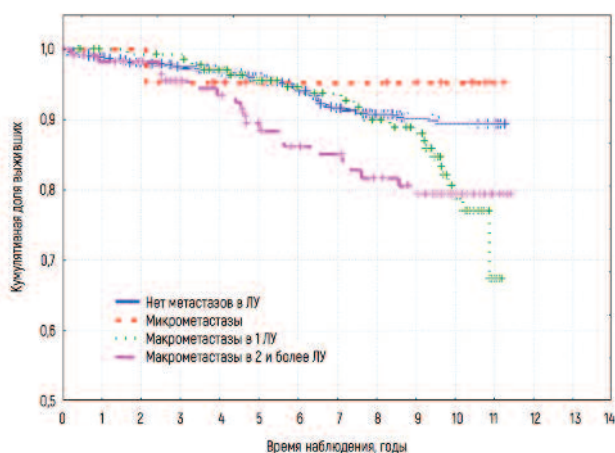


РИС. 1. ОВ (кривая Каплана–Мейера) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от характера изменений в лимфатических узлах.

FIGURE 1. Overall survival (Kaplan–Meier curves) in patients with primary operable breast cancer depending on the involvement of the lymph nodes.

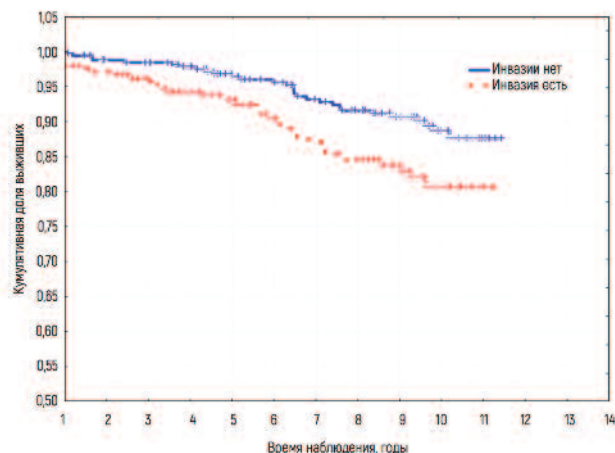


РИС. 2. ОВ (кривая Каплана–Мейера) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от наличия лимфоваскулярной инвазии.

FIGURE 2. Overall survival (Kaplan–Meier curves) in patients with primary operable breast cancer depending on the presence of lymphovascular invasion.

Таблица 2. ОВ и БРВ (%) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от гистологического типа опухоли (n=974)

Table 2. The overall and recurrence-free survival in patients with primary operable breast cancer depending on the histological type of the tumor (n=974)

ОВ	ИР НСТ (n=681)	ИДР (n=149)	Смешанный (n=45)	Редкие формы (n=99)	Значение p
3-летняя	96,8	98,9	100	97,8	>0,05
5-летняя	94,7	95,9	93,6*	96,5	<0,05
10-летняя	87,0	88,8	66,6*	85,8	<0,05
БРВ					
3-летняя	93,9	95,9	95,3	94,4	>0,05
5-летняя	87,6	92,6	89,1	90,8	>0,05
10-летняя	68,7	83,3	60,3**	70,5	<0,05

* $p < 0,05$ при сравнении с ИР НСТ и ИДР; ** $p < 0,05$ при сравнении с ИДР.

* $p < 0.05$ when comparing with IC NST and with IDC; ** $p < 0.05$ when comparing with IDC.

HER2-негативном по сравнению с остальными подтипами первично-операбельного РМЖ: 18 и 24,2% против 1,8–7,6% соответственно ($p < 0,05$); табл. 1.

При сравнении 3-летней ОВ и БРВ в зависимости от гистологического варианта опухоли различий не установлено. Показатели 5- и 10-летней ОВ были статистически значимо хуже при смешанной гистологической форме по сравнению с ИР НСТ ($p = 0,03$) и ИДР ($p = 0,01$). 10-летняя БРВ была также статистически значимо хуже у больных смешанным РМЖ по сравнению с больными ИДР. Между другими группами различия по показателям 5- и 10-летней ОВ и БРВ статистически незначимы (табл. 2).

Статус аксиллярных лимфатических узлов

Среднее число удаленных во время хирургического вмешательства ЛУ составило 10, максимальное — 45. При гистологическом исследовании у большинства пациенток — 67,9% — метастазы в ЛУ отсутствовали. Микрометастазы выявлены в 2,3%

случаев, макрометастазы в один ЛУ — в 15,9%, микрометастазы в два и более ЛУ — в 13%, одновременное обнаружение макро- и микрометастазов — в 0,9%.

Показатели 5- и 10-летней ОВ в зависимости от характера изменений в ЛУ были статистически значимо выше при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ по сравнению с поражением макрометастазами одного ($p = 0,02$) либо двух и более ЛУ ($p = 0,004$): 96,0 и 89,3%; 95,4 и 79,0%; 88,9 и 79,3% соответственно (рис. 1). Аналогичная тенденция отмечена для показателей 5- и 10-летней БРВ, которая была статистически значимо лучше при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ по сравнению с наличием макрометастазов в одном ($p = 0,006$) или двух и более ЛУ ($p = 0,0004$): 90,8 и 74,4%; 83,5 и 62,4%; 83,0 и 59,0% соответственно. Между другими группами (наличие микрометастазов, макрометастазов в один, макрометастазов в два и более ЛУ) различия по ОВ и БРВ статистически не значимы.

При изучении влияния статуса ЛУ на прогноз в зависимости от молекулярных подтипов оказалось, что этот фактор имеет значение при люминальном В HER2-позитивном подтипе: медиана ОВ при отсутствии метастазов в ЛУ составила 7,7 года, при макрореметастатическом поражении — 5,0 года ($p < 0,05$). Аналогичный результат получен при ТН РМЖ: выживаемость при отсутствии поражения ЛУ за период наблюдения 10 лет была выше, чем при макрореметастатическом поражении ($p = 0,0001$).

Для других молекулярных подтипов прогностическое значение статуса аксиллярных ЛУ на выживаемость не установлено.

Лимфоваскулярная инвазия

Лимфоваскулярная инвазия отсутствовала у 349 (35,8%), выявлена у 251 (25,8%), не определялась у 374 (38,4%) больных. Наличие лимфоваскулярной инвазии влияло на показатель ОВ, а также обуславливало риск более раннего прогрессирования заболевания — как местного рецидива, так и отдаленного метастазирования.

Показатели 5- и 10-летней ОВ и БРВ были статистически значимо хуже у больных с лимфоваскулярной инвазией, чем у пациентов без нее: 93,1 и 80,6% ($p = 0,01$) и 86,4 и 64,6% ($p = 0,02$) соответственно (рис. 2).

При изучении влияния лимфоваскулярной инвазии на ОВ и БРВ больных отдельных молекулярно-биологических подтипов оказалось, что ее наличие увеличивает риск рецидива заболевания только у больных ТН РМЖ. Показатели 3-, 5- и 10-летней БРВ в двух подгруппах (наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии) этого молекулярного подтипа составили: 72,3 и 90,5%; 70,3 и 85,2%; 28,3 и 51,9% соответственно ($p < 0,05$).

Степень злокачественности опухоли

Степень злокачественности опухоли при гистологическом исследовании оценена у 917 пациенток: статистически значимо чаще наблюдалась степень G2 — 70,7% ($p < 0,01$), степень G1 — 13,1%, степень G3 — 16,2%.

Степень злокачественности опухоли не оказывала влияния на прогноз жизни больных: показатели 5- и 10-летней ОВ для G1, G2 и G3 составили: 96,3 и 88,0%; 95,0 и 86,4%; 96,0 и 85,4% соответственно ($p = 0,9$).

Вероятность рецидива заболевания была значимо выше у больных со степенью G3, чем с G1 ($p = 0,00001$) и G2 ($p = 0,002$): показатели 5- и 10-летней БРВ составили: 84,8 и 55,0%; 94,1 и 86,0%; 88,9 и 72,2% соответственно (рис. 3).

При сравнении степеней злокачественности с молекулярным подтипом РМЖ получены следующие результаты: G1 и G2 степени злокачественности опухоли чаще наблюдались при люминальном А, а G3 — при ТН РМЖ ($p < 0,05$).

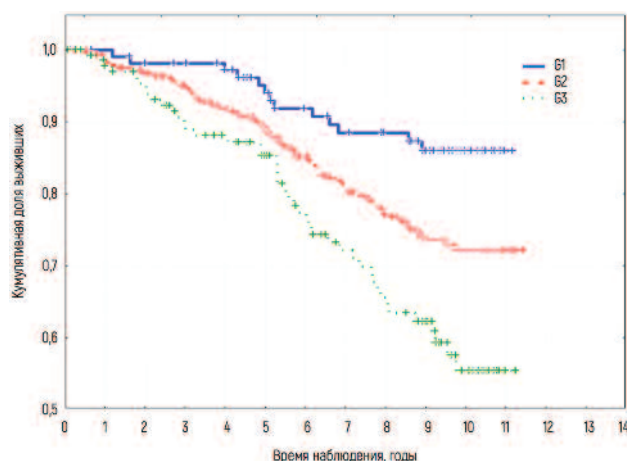


РИС. 3. БРВ (кривая Каплана–Мейера) больных первично-операбельным РМЖ в зависимости от степени злокачественности опухоли.

FIGURE 3. Recurrence-free survival (Kaplan–Meier curves) in patients with primary operable breast cancer depending on the degree of malignancy of the tumor.

Индекс пролиферации Ki-67 и экспрессия белка HER2

Экспрессия HER2 изучена у 786 пациентов. У большинства пациентов — 651 (82,8%) — получен отрицательный результат ($p < 0,05$). Из оставшихся пациентов у 55 (7,0%) результат был сомнительным и у 80 (10,2%) — положительным. При проведении FISH-реакции амплификация гена подтверждена у 25 (48,1%) из 52 пациентов, которым выполнено это исследование.

ОВ в течение 5 и 10 лет не зависела от экспрессии HER2. Однако вероятность рецидива заболевания была больше даже при наличии незначительной экспрессии этого белка ($p = 0,04$).

Индекс пролиферации Ki-67 изучен у 351 пациента, статистически значимо чаще — у 135 (38,5%) пациентов — в интервале от 0 до 10% ($p < 0,05$). В интервале 10–20% определялась экспрессия у 78 (22,2%), 20–30% — у 65 (18,5%), 30–40% — у 33 (9,4%), более 40% — у 40 (11,4%) пациентов.

Индекс пролиферации Ki-67 не оказывал влияния на 5- и 10-летнюю ОВ больных первично-операбельным РМЖ.

Пациенты с индексом пролиферации Ki-67 0–10% по сравнению с остальными группами имели наиболее высокие показатели 5- и 10-летней БРВ — 93,3 и 78,9%; для остальных групп эти показатели находились в диапазоне 63,6–90,1% и 44,7–66,2% соответственно ($p < 0,001$). Между другими группами различия по показателям БРВ статистически не значимы.

Другие изученные факторы: прорастание капсулы ЛУ, периневральный рост опухоли, некроз в опухоли, микрокальцинаты, фокусы рака *in situ*, наличие изменений в окружающей опухоль ткани (доброкачественные изменения, рост опухоли по

протокам, атипичная гиперплазия) — не влияли на показатели ОВ и БРВ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные тенденции анализа успешного лечения больных с первично-операбельным РМЖ заключаются в анализе прогностических факторов заболевания, а также в понимании процессов взаимоотношения опухоли—пациента как на морфологическом уровне, так и на молекулярном [9].

В работе проанализирована взаимосвязь между основными морфологическими характеристиками РМЖ (гистологический вариант опухоли, метастазы в ЛУ, лимфоваскулярная инвазия и степень злокачественности) и молекулярно-биологическими подтипами, и их влияние на прогноз.

Полученные данные по соотношению гистологических типов РМЖ согласуются с зарубежными исследованиями. Так, в работе В. Weigelt и соавт. [10] на долю ИР НСТ приходится около 75% от всех типов. В нашей работе этот тип рака также был наиболее частым и составил 70% от всех наблюдений.

В литературе описано, что гистологические типы могут быть связаны с определенной молекулярно-биологической характеристикой и специфическим клиническим поведением, но не иметь прогностического значения [11]. В нашем исследовании при люминальном А и люминальном В HER2-негативном молекулярном подтипе ИР НСТ встречался статистически значимо реже, а ИДР — чаще.

Показатели ОВ и БРВ в зависимости от гистологического варианта опухоли согласуются с данными международных исследований [11]. Пятилетняя ОВ и 10-летняя ОВ и БРВ была хуже при смешанной гистологической форме, чем при ИР НСТ и ИДР.

Другой важный прогностический фактор — статус аксиллярных ЛУ. Процесс метастазирования рассматривается как последовательный процесс распространения первичного очага через опухолевую прогрессию с образованием отсеков в других органах и тканях посредством лимфооттока. Лимфогенное метастазирование при РМЖ является одним из неблагоприятных факторов прогноза [12]. Показатели 5- и 10-летней ОВ и БРВ были статистически значимо выше при отсутствии метастазов в регионарных ЛУ по сравнению с показателями при поражении макрометастазами одного и более ЛУ. По данным литературы, у пациентов с I и II клиническими стадиями РМЖ состояние ЛУ является одним из наиболее важных прогностических факторов выживания, независимо от размера опухоли, гистологической степени и других клинико-патологических параметров [13, 14].

Вопрос о клинической значимости микрометастазов и степени их опухолевой нагрузки в настоящее время дискутируется [15]. В нашем исследова-

нии данный фактор не имеет прогностического значения и не влияет на ОВ и БРВ. Наличие макрометастазов имеет значение для люминального В HER2-позитивного подтипа и ТН РМЖ, для остальных молекулярных подтипов значимых различий выявлено не было. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [16].

Лимфоваскулярная инвазия и степень злокачественности опухоли являются клиническими показателями высокой прогностической ценности при РМЖ и указывают на уровень агрессивности опухоли [17]. В нашем исследовании эти факторы негативно влияли на показатели ОВ и БРВ при ТН РМЖ, что и подтверждает агрессивное течение при данном молекулярном подтипе.

В исследовании S. Schoppmann и соавт. [18] показано, что перитуморальная лимфатическая инвазия в значительной степени связана с метастазированием в ЛУ: определяется в 3 раза чаще у пациентов со статусом N+, чем в группе с N0 (65% против 23%). В нашем исследовании наличие лимфоваскулярной инвазии значительно ухудшало прогноз, приводя к снижению показателей 5- и 10-летней ОВ и БРВ на 7–16%.

Степень злокачественности опухоли не оказывала влияния на показатели 5- и 10-летней ОВ для G1, G2 и G3, вместе с этим вероятность рецидива заболевания была значимо выше у больных со степенью G3. Степени злокачественности G1 и G2 чаще наблюдались при люминальном А, а G3 — при ТН РМЖ. Полученные данные не противоречат результатам, представленным в зарубежной литературе [19].

Индекс пролиферации Ki-67, по данным зарубежных исследований, влияет на показатели ОВ и БРВ [20], в нашем исследовании данный фактор влиял только на БРВ. Экспрессия белка HER2 преимущественно оказывала влияние на БРВ, что соответствует результатам международных исследований [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическими факторами, ухудшающими ОВ и БРВ больных первично-операбельным РМЖ, являются: наличие в регионарных ЛУ макрометастазов, поражение двух и более ЛУ, наличие лимфоваскулярной инвазии, смешанная гистологическая форма РМЖ.

Полученные нами данные говорят об отсутствии статистически значимых различий при сравнении ОВ и БРВ с другими параметрами, такими как микрометастазы в одном или более ЛУ.

Неблагоприятными морфологическими факторами рецидива у больных первично-операбельным РМЖ являются: наличие в регионарных ЛУ макрометастазов и поражение метастазами двух и более лимфоузлов, наличие лимфоваскулярной инвазии,

смешанный РМЖ, высокая степень злокачественности опухоли.

Определение молекулярно-биологического подтипа РМЖ в дополнение к гистологическому типу и стадии TNM дает дополнительную информацию о прогнозе заболевания и позволяет выбрать неoadъювантный режим терапии для подтипов с бо-

лее агрессивным течением: HER2-позитивные опухоли, ТН РМЖ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017; с. 4.
2. Шуров Н.Ф., Пащенко С.Н., Волошина Н.Н. Клинико-морфологическая характеристика стромы опухоли больных раком молочной железы. Онкология. 2013; 15 (4): 320–2.
3. Leong Stanley PL, Tseng William W. Micrometastatic Cancer Cells in Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood Clinical Significance and Biologic Implications CA. Cancer J Clin 2014; 64: 195–206. DOI: 10.3322/caac.21217
4. Пономарева О.В. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ASCO 2011). Онкология. 2011; 13 (3): 214–23.
5. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer 1991, 68: 2142–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d
6. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 2008, 14: 5158–65. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-4756
7. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008, 26: 3153–8. DOI: 10.1200/jco.2007.15.5986
8. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. Eur J Cancer 2008, 44: 73–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.10.009
9. Mittendorf EA, Ballman KV, McCall LM et al. Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 1119–27. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2958
10. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? Molecular Oncol 2010; 4 (3): 192–208. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.004
11. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012; p. 13–4.
12. Rakha EA et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res 2010; 12: 207. DOI: 10.1186/bcr2607
13. Luz DA, Ribeiro JrU, Chassot C et al. Carnoy's solution enhances lymph node detection: an anatomical dissection study in cadavers. Histopathology 2008; 53 (6): 740–2. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03148.x
14. Gregurek SF, Wu HH. Can GEWF solution improve the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009; 133 (1): 83–6. DOI: 10.1043/1543-2165-133.1.83
1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Branch, 2017; с. 4. [in Russian]
2. Shchurov N.F., Pashchenko S.N., Voloshina N.N. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika stromy opukholi bolnykh rakom molochnoy zhelezy. Onkologiya / Clinical and morphological characteristics of stroma of a tumor in patients with breast cancer. Oncology. 2013; 15 (4): 320–2. [in Russian]
3. Leong Stanley PL, Tseng William W. Micrometastatic Cancer Cells in Lymph Nodes, Bone Marrow, and Blood Clinical Significance and Biologic Implications CA. Cancer J Clin 2014; 64: 195–206 DOI: 10.3322/caac.21217
4. Ponomareva O.V. Sovremennyye predstavleniya o vozmozhnostyakh lekarstvennoy terapii pacientok s trojnym negativnym rakom molochnoy zhelezy Onkologiya / Current concepts about possibilities of drug therapy of patients with triple negative breast cancer (ASCO 2011). Oncology. 2011; 13 (3): 214–23. [in Russian]
5. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. Cancer 1991, 68: 2142–9. DOI: 10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2142::aid-cnrcr2820681010>3.0.co;2-d
6. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 2008, 14: 5158–65. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-4756
7. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH et al. Prognostic significance of nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol 2008, 26: 3153–8. DOI: 10.1200/jco.2007.15.5986
8. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. Eur J Cancer 2008, 44: 73–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.10.009
9. Mittendorf EA, Ballman KV, McCall LM et al. Evaluation of the stage IB designation of the American Joint Committee on Cancer staging system in breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 1119–27. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2958
10. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? Molecular Oncol 2010; 4 (3): 192–208. DOI: 10.1016/j.molonc.2010.04.004
11. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012; p. 13–4.
12. Rakha EA et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. Breast Cancer Res 2010; 12: 207. DOI: 10.1186/bcr2607
13. Luz DA, Ribeiro JrU, Chassot C et al. Carnoy's solution enhances lymph node detection: an anatomical dissection study in cadavers. Histopathology 2008; 53 (6): 740–2. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.03148.x
14. Gregurek SF, Wu HH. Can GEWF solution improve the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2009; 133 (1): 83–6. DOI: 10.1043/1543-2165-133.1.83

15. *Allemani C, Weir HK, Carreira H et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62038-9
16. *Тележенкова К.А.* Оценка влияния молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы на частоту локорегиональных рецидивов и отдаленных метастазов. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна — 2019», Москва, 27–28 февраля 2019 г. М.: Издательство ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); с. 248–9.
17. *Fidalgo F, Rodrigues CT, Pinilla M et al.* Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumour Biology: J Intern Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2014; 36 (3): 1835–48. DOI: 10.1007/s13277-014-2786-z
18. *Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K et al.* Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 306–12. DOI: 10.1097/01.sla.0000133355.48672.22
19. *Williams C, Chin-Yo Lin.* Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedalscience* 2013; 7: 370. DOI: 10.3332/ecancer.2013.370
20. *De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96 (10): 1504–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603756
21. *Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T et al.* Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20: 361–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30750-2
15. *Allemani C, Weir HK, Carreira H et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977–1010. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62038-9
16. *Telezhenskova K.A.* Otsenka vliianiia molekuliarno-geneticheskikh podtipov raka molochnoi zhelezy na chastotu lokoregional'nykh retsidivov i otdalennykh metastazov. Sbornik tezisev Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Meditsinskaya vesna — 2019", Moskva, 27–28 fevralia 2019 g. Moscow: Izdatel'stvo FGAOU VO Pervyi MG MU im. I.M. Sechenova (Sechenovskii Universitet) / Evaluation of the effect of molecular genetic subtypes of breast cancer on the incidence of locoregional relapses and distant metastases. Collection of the theses of the All-Russian scientific-practical conference "Medical Spring — 2019", Moscow. February 27–28, 2019. Moscow: Publishing House of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); p. 248–9. [in Russian]
17. *Fidalgo F, Rodrigues CT, Pinilla M et al.* Lymphovascular invasion and histologic grade are associated with specific genomic profiles in invasive carcinomas of the breast. *Tumour Biology: J Intern Soc Oncodevelopmental Biol Med* 2014; 36 (3): 1835–48. DOI: 10.1007/s13277-014-2786-z
18. *Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K et al.* Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 306–12. DOI: 10.1097/01.sla.0000133355.48672.22
19. *Williams C, Chin-Yo Lin.* Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedalscience* 2013; 7: 370. DOI: 10.3332/ecancer.2013.370
20. *De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr et al.* Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96 (10): 1504–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603756
21. *Saad ED, Squifflet P, Burzykowski T et al.* Disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with HER2-positive, early breast cancer in trials of adjuvant trastuzumab for up to 1 year: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20: 361–70. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30750-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пономарев Валерий Евгеньевич, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1482-3572>

Поликарпова Светлана Борисовна, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

Мехтиева Нияр Исмаиловна, канд. мед. наук, докторант отделения реконструктивной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1034-6665>

Шагина Наталья Юрьевна, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>

Вишневская Яна Владимировна, канд. мед. наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

Селиванова Вероника Владимировна, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-1396>

Valery E. Ponomarev, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1482-3572>

Svetlana B. Polikarpova, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>

Nigar I. Mehtieva, Ph.D. in Medicine, Doctoral Candidate at the Department of Reconstructive and Vascular Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1034-6665>

Natalya U. Shagina, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-077X>

Yana V. Vishnevskaja, Ph.D. in Medicine, Pathologist in Pathological Anatomy Department, Division of the Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics Human Tumors, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4066-179X>

Veronika V. Selivanova, Postgraduate at the Department of Oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-1396>

Подавление роста и метастазирования ксенографтной аденокарциномы легкого 4-алкил-замещенным производным 2-аминохромена

Е.А. Самышина¹, М.О. Дудина², Е.В. Блинова², И.Р. Сусллова¹, О.Н. Дерябина³,
Д.С. Блинов¹, П.Н. Жданов¹

¹АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ»,
г. Старая Купавна, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва», г. Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Изучение противоопухолевого и антиметастатического действия, а также возможных механизмов его формирования одного из представителей группы – вещества АХ-554 (2-Аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетиламиноэтаноат) на *in vivo*-модели с использованием ксенографта аденокарциномы легкого.

Материалы и методы. На модели гетеротопического ксенографта аденокарциномы легкого в опытах на 40 иммунодефицитных мышах-самках *nu/nu* BALB/c изучили противоопухолевое и антиметастатическое действие вещества АХ-554 при курсовом внутрижелудочном введении в дозе 50 мг/кг в течение 7 сут, а также его влияние на количественное содержание в опухолевой ткани онкомаркеров TUBB3, ALK и с-MET/HGF. Животные были разделены на 4 группы по 10 особей в каждой: интактные мыши, контроль, группа препарата сравнения, основная группа. В качестве препарата сравнения использовали циклофосфамид.

Результаты. Соединение АХ-554 при сравнении с контролем в 7,5 раза ($p=0,001$) замедляет темп роста и размер первичного опухолевого узла, обладает антиметастатическим эффектом, до 103 ± 2 сут увеличивает продолжительность жизни носителей опухоли ($p=0,001$ при сравнении с контролем; $p=0,03$ при сравнении с циклофосфамидом) и способно индуцировать стойкую ремиссию в 60% наблюдений. Установленный эффект обусловлен активацией апоптоза опухолевых клеток и ингибированием процесса их деления вследствие снижения тканевой концентрации ALK до $2,77 \pm 0,54$ нг/мл ($p=0,001$ при сравнении с контролем и циклофосфамидом). Результаты получены на опухолевой системе без признаков фармакорезистентности к АХ-554, что подтверждается отсутствием различий уровня с-MET/HGF в ткани опухоли во всех исследуемых группах ($0,16 \pm 0,07$ нг/мл – контроль; $0,09 \pm 0,03$ нг/мл – циклофосфамид; $0,10 \pm 0,04$ нг/мл – АХ-554).

Выводы. Соединение АХ-554 обладает большей, чем циклофосфамид, силой противоопухолевого действия в отношении первичного опухолевого узла и антиметастатической активностью; в 3,3 раза при сравнении с контролем увеличивает продолжительность жизни животных с опухолью и вызывает индукцию ремиссии злокачественного процесса у 60% мышей. Противобластомный эффект соединения обусловлен анти-ALK-опосредованной активацией апоптоза опухолевых клеток и подавлением процессов клеточной пролиферации.

Ключевые слова: АХ-554, ксенографт, аденокарцинома легкого, противоопухолевый эффект, механизм действия, апоптоз, маркеры опухолевой прогрессии.

Рубрики MeSH:

АДЕНОМА - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ГЕТЕРОТРАНСПЛАНТАТЫ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЛЕГКИХ НОВООБРАЗОВАНИЯ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - ФАРМАКОЛОГИЯ

АПОПТОЗ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

АЦЕТАТЫ - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - ФАРМАКОЛОГИЯ

Для цитирования: Самышина Е.А., Дудина М.О., Блинова Е.В. и др. Подавление роста и метастазирования ксенографтной аденокарциномы легкого 4-алкил-замещенным производным 2-аминохромена. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 14–20. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.14-20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Блинова Екатерина Валериевна, д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (927) 640-86-15

E-mail: bev-sechenov@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019

Статья принята к печати: 24.04.2019

Antitumor action of an aminochromene derivative on human-derived lung adenocarcinoma xenograft model

Elena A. Samishina¹, Marina O. Dudina², Ekaterina V. Blinova², Irina R. Suslova¹, Olga N. Deryabina³, Dmitry S. Blinov¹, Pavel N. Zhdanov¹

¹All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety, Staraja Kupavna, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To study antitumor and anti-metastatic action of AKh-554, 2-Aminium-7-(Diethylamino)-4-(4-Metoxibenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4H-chromene-3-carbonyl N-Acetyl-amino-ethanoate, on in vivo model of lung adenocarcinoma patient-derived xenograft model.

Materials and methods. In 40 immunodeficient nu/nu BALB/c female mice with heterotopic patient-derived lung adenocarcinoma xenograft model antitumor and anti-metastatic effects of 2-aminochromene derivative, AKh-554 at dose 50 mg/kg intragastrically during 7 days, were explored. Laboratory animals were randomly designated into four groups – intact mice, control, referent drug and main group. We used Cyclophosphamide as referent drug. In the tumor tissue of the animals treated with the derivative through intragastric rout we quantitatively detected TUBB3, ALK and c-MET/HFG levels.

Results. AKh-554 more than 7.5 times decreases both the growth rate and size of xenograft tumor when compared with control group ($p=0.001$), and possesses an anti-metastatic effect. Experimental treatment up to 103 ± 2 days increases the lifespan of tumor carriers ($p=0.001$ when compared with the control; $p=0.03$ when compared with cyclophosphamide), and induces remission in 60% of all cases. The established effect is due to activation of tumor cells apoptosis associated with decrease in tumor tissue ALK concentration (2.77 ± 0.54 ng/ml; $p=0.001$ when compared with the control and cyclophosphamide). Experimental models demonstrate no signs of pharmacological resistance to AX-554, which is confirmed by the absence of differences of c-MET/HFG tissue level in all the studied groups (0.16 ± 0.07 ng/ml – control; 0.09 ± 0.03 ng/ml – Cyclophosphamide; 0.10 ± 0.04 ng/ml – AKh-554).

Conclusions. AKh-554 more effectively than Cyclophosphamide inhibits xenograft tumor growth and its metastatic activity. The compound increases more than 3.3 times when compared with the control the lifespan of experimental animals and induces remission of the malignant process in 60% of tumor carriers. The compound anticancer property is due to anti-ALK-mediated activation of tumor cells' apoptosis and suppression of cell proliferation processes.

Keywords: AKh-554, xenograft, lung adenocarcinoma, antitumor effect, mechanism of action, apoptosis, markers of tumor progression.

MeSH terms:

ADENOMA - DRUG THERAPY - - PHYSIOPATHOLOGY

HETEROGRAFTS - DRUG EFFECTS

LUNG NEOPLASMS - DRUG THERAPY - - PHYSIOPATHOLOGY

ANTINEOPLASTIC AGENTS - THERAPEUTIC USE - - PHARMACOLOGY

APOPTOSIS - DRUG EFFECTS

ACETATES - THERAPEUTIC USE - - PHARMACOLOGY

For citation: Samishina E.A., Dudina M.O., Blinova E.V. et al. Antitumor action of an aminochromene derivative on human-derived lung adenocarcinoma xenograft model. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 14–20. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.14-20

CONTACT INFORMATION

Ekaterina V. Blinova, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (927) 640-86-15

E-mail: bev-sechenov@mail.ru

The article received: 18.03.2019

The article approved for publication: 24.04.2019

Список сокращений

ИИМ – индекс ингибирования метастазирования

ТРО – торможение роста опухоли

ALK – рецепторная тирозинкиназа анапластической лимфомы

c-MET/HGF – фактор роста гепатоцитов

TUBB3 – β -тубулин класса 3

Немелкоклеточный рак легкого – наиболее часто встречающаяся форма заболевания, составляющая не менее 80% от всех злокачественных процессов легких, при этом аденокарцинома занимает лидирующие позиции (40% всех случаев онкологического поражения органа). Несмотря на то, что химиотерапевтические методы лечения чрезвычайно широко используются в онкологии, фармакологическое лечение рака легкого имеет ряд сдерживающих факторов, ведущим среди которых является трудность создания высоких действующих концентраций препарата в легочной ткани, даже при введении в высоких дозах [1].

В последние годы в связи с успехами в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии вскрыты разнообразные молекулярные изменения – мутации и генные трансформации, отвечающие за процесс развития опухолевой ткани и, следовательно, определяющие прогноз заболевания [2]. Так, идентифицирован ряд внутриклеточных сигнальных путей, которые могут иметь определяющее значение в лечении рака легких. Среди таких факторов особую прогностическую роль играют фактор роста гепатоцитов (c-MET/HGF) и его рецептор, β -тубулин класса 3 (TUBB3), рецепторная тирозинкиназа анапластической лимфомы (ALK) и некоторые другие [3, 4].

Фармакотерапевтические подходы, базирующиеся на определенных молекулярных механизмах развития опухоли, определяют сущность направленной, таргетной или персонализированной терапии. Подобные химиотерапевтические протоколы воздействуют на конкретные биологические мишени и существенно повышают продолжительность жизни, особенно у пациентов, которым не показано хирургическое лечение [4]. В исследованиях на культуре опухолевых клеток показана перспективность использования соединений – производных аминохромона – для химиотерапии ряда злокачественных новообразований эпителиального происхождения [5].

Цель исследования: изучить противоопухолевое и антиметастатическое действие, а также возможные механизмы его формирования одного из представи-

телей группы – вещества AX-554 – на *in vivo*-модели с использованием ксенографта аденокарциномы легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с соблюдением требований приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», Европейской конвенции по защите позвоночных животных, основываясь на принципах гуманного обращения с подопытными животными. Протоколы экспериментов прошли этическую экспертизу на заседании Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» (20 ноября 2017 г., протокол №11). Объектом исследования являлось соединение с лабораторным шифром AX-554(2-Аминия-7-(диэтиламино)-4-(4-метоксибензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-4Н-хромен-3-карбонитрила N-ацетиламиноэтаноат), синтезированное в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств АО «ВНЦ БАВ» (Россия), в виде субстанции (чистота 99,25%).

Фармакологическую активность субстанции и механизм ее противобластомного действия изучили на гетеротопической опухолевой модели с использованием ксенографта немелкоклеточного рака легкого – гистологически подтвержденной аденокарциномы, полученной интраоперационно у пациентки 63 лет, давшей добровольное информированное согласие и не получавшей химиотерапевтического воздействия в анамнезе, наблюдавшейся в клинике онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». Опухолевую модель воспроизвели последовательной трехэтапной трансплантацией опухолевой ткани животным подкожно в область левого бедра по Т. Chijiwa и соавт. (2015 г.) [6] в нашей модификации для злокачественных опухолей легких эпителиального происхождения [7].

В работе в качестве носителя опухоли использовали 40 особей 6–8-недельных атимических мышей-самок линии nu/nu BALB/c, полученных из питомника лабораторных SPF-животных – филиала ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

Таблица 1. Характеристика противоопухолевого и антиметастатического эффекта АХ-554 при его внутрижелудочном 14-суточном введении мышам nu/nu BALB/c с гетеротопическим подкожным ксенографтом аденокарциномы легкого

Table 1. Antitumor and anti-metastatic effect pattern of AKh-554 administered intragastrically for 14 days in nu/nu BALB/c mice with subcutaneous heterotopic xenograft of lung adenocarcinoma

Соединение, лекарственный препарат, доза	Объем опухоли, мм ³		Индекс ТРО на 22-е сутки	Частота метастазирования, %	Среднее число метастазов	ИИМ
	14-е сутки	22-е сутки				
Контроль (n=5)	4726±24	8577±31	—	100	97,2±4,3	—
Циклофосфамид (n=5) 18,0 мг/кг/сут	2252±17* <i>p</i> =0,003	2684±28* <i>p</i> =0,001	68,7	60 [#]	42,4±5,5 <i>p</i> =0,025	17,5
Вещество АХ-554 n=5 50,0 мг/кг/сут	1496±19** <i>p</i> =0,001	1176±22** <i>p</i> =0,001	86,2	40 [#]	16,3±2,8** <i>p</i> =0,005	42,0

*Различия при сравнении с группой контроля статистически достоверны при $p < 0,05$; **различия при сравнении с группой контроля и группой препарата сравнения статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса); [#]при сравнении с группой контроля статистически достоверны при $p < 0,05$ (точный критерий Фишера).

*When comparing with the control group, the differences are statistically significant at $p < 0,05$; **when comparing the control group and drug group, the differences are statistically significant at $p < 0,05$ (one-dimensional analysis of variance, criterion Newman–Keuls); [#]when comparing with the control group, statistically significant at $p < 0,05$ (Fisher criterion).

РАН (г. Пушкино), разделенных на 4 группы по 10 особей в каждой: интактные мыши, контроль, группа препарата сравнения, основная группа.

Субстанцию вещества АХ-554 вводили животным внутрижелудочно ежедневно в дозе, составляющей 1% от показателя ЛД₅₀, определенного при данном пути введения, объемом 0,4–0,5 мл в 2% крахмальном клейстере, через 7 сут после трансплантации опухоли в течение 7 сут. В качестве препарата сравнения использовали циклофосфамид (готовая лекарственная форма Эндоксан производства «Бакстер Онкология ГмбХ», Германия, во флаконах по 200 мг, Cyclophosphamide, субстанция, производства SIGMA-Aldrich, Германия, чистота — 99,6%) в силу его высокой биодоступности при энтеральном введении и эффективности при опухолях эпителиального происхождения [8]. Путь, режим, продолжительность введения, а также расчет вводимой дозы полностью соответствовали таковым вещества АХ-554. На 22-е сутки после прекращения лечения 1/2 животных, отобранных случайным образом, выводили из эксперимента под эфирным наркозом. Противоопухолевое действие вещества и его антиметастатическую активность оценивали в соответствии с действующими методическими рекомендациями [9] путем измерения размеров первичного опухолевого узла, его массы (в конце эксперимента), расчета индекса торможения роста опухоли (ТРО). Количество поверхностных метастазов в головной мозг подсчитывали после его фиксации в растворе Карнуа с помощью бинокулярной лупы МБС-9 при увеличении 8×2. За оставшимися животными в каждой группе продолжали наблюдение до 90 сут (с момента трансплантации опухоли) для регистрации выживаемости и частоты ремиссий.

В гомогенатах первичных опухолевых узлов (легких — у интактных животных) иммуноферментным

методом проводили количественное определение фактора мезенхимально-эпителиальной трансформации — MET [диагностический набор «Mouse-MET/HGF ELISA Kit» производства Cusabio (США), каталожный номер CSB-E13492m], TUBB3 [«MouseTubulinBeta-3 Chain (TUBB3) ELISA Kit» производства Cusabio (США), каталожный номер CSB-E14123m] и ALK («Mouse ALK Tyrosine Kinase Receptor (ALK) ELISA Kit» производства Abnova (США), каталожный номер abx515274]. Использовали автоматический ридер StatFax4200 (США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики [10], использовали параметрический критерий Ньюмена–Кейлса и непараметрический точный критерий Фишера. Нормальность распределения определяли с помощью одномерного дисперсионного анализа (ANOVA). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. Кривую выживаемости анализировали с помощью критерия Гехана с поправкой Йейтса. Использовали пакет программ по статистике SPSS (версия 16.0, IBM Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования противоопухолевого и антиметастатического действия соединения из группы производных аминокислот на гетеротопической модели ксенографта аденокарциномы легкого представлены в табл. 1. Внутрижелудочное введение изучаемого вещества в дозе 50 мг/кг в сутки на протяжении 7 сут с 7-го дня после трансплантации опухолевой ткани животным сопровождается статистически значимыми различиями в объеме опухоли между контрольной группой и группами животных, получавших препарат сравнения циклофосфамид в эквитоксической дозе, на 14 и 21-е сутки наблюдения. В эти же временные интервалы

Таблица 2. Концентрация онкомаркеров в гомогенате ткани первичного опухолевого узла ксенографта аденокарциномы легкого на фоне курсового внутрижелудочного введения AX-554 носителям опухоли – мышам-самкам nu/nu BALB/c

Table 2. Concentration of oncomarkers in lung adenocarcinoma xenograft tissue of the tumor carriers, female nu/nu BALB/c mice, treated by AKh-554

Соединение, лекарственный препарат, доза	TUBB3, нг/мл	ALK, нг/мл	c-MET/HGF, нг/мл
Интактные мыши (n=5)	1,23±0,17	0,18±0,04	0,04±0,01
Контроль (n=5)	27,42±2,38*	7,67±0,65*	0,16±0,07
Циклофосфамид (n=5) 18,0 мг/кг/сут	18,51±1,45**	6,94±1,03*	0,09±0,03
Вещество AX-554 (n=5) 50,0 мг/кг/сут	14,49±1,20 [#]	2,77±0,54 [#]	0,10±0,04

*Различия при сравнении с интактными животными статистически достоверны при $p < 0,05$; **различия при сравнении с интактными животными и группой контроля статистически достоверны при $p < 0,05$; [#]различия при сравнении с интактными животными, группой контроля и группой препарата сравнения статистически достоверны при $p < 0,05$ (одномерный дисперсионный анализ, критерий Ньюмена–Кейлса).

*When comparing with intact animals statistically significant at $p < 0,05$; **when comparing the control group and intact animals, the differences are statistically significant at $p < 0,05$; [#]when comparing the control group, the drug group and the intact animals, the differences are statistically significant at $p < 0,05$ (one-dimensional analysis of variance, criterion Newman–Keuls).

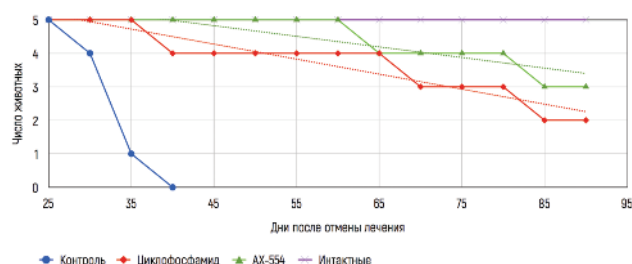


РИСУНОК. Кривые выживаемости животных через 21 день после отмены специфической противоопухолевой терапии.

FIGURE. Survival curves of animals undergone chemotherapy, 21 days after treatment cessation.

статистической значимостью отличался и индекс ТРО.

Курсовое введение исследуемого соединения снижало частоту метастазирования опухоли в головной мозг животных до 40% (см. табл. 1). Формирование антиметастатического эффекта сопровождалось снижением количества видимых поверхностных метастазов при сравнении как с контрольной группой, так и с группой животных, получавших препарат сравнения; отмечали пропорциональный рост индекса ингибирования метастазирования (ИИМ).

При анализе продолжительности жизни животных с опухолью (см. рисунок) в контрольной группе регистрировали начало гибели мышей на 26-е сутки после отмены внутрижелудочного введения плацебо с наибольшей летальностью в интервале 30–40 сут. Средняя продолжительность жизни мышей в контроле составила 31 ± 1 сут. Курсовое внутрижелудочное введение препарата сравнения увеличивало продолжительность жизни животных до 85 ± 2 сут ($p = 0,001$ при сравнении с контролем), у 2 из 5 мы-

шей в группе отмечали стойкую ремиссию. Исследуемое соединение AX-554 вызывало индукцию ремиссии у 3 животных из 5, включенных в группу наблюдения, при этом средняя продолжительность жизни была спрогнозирована до 103 ± 2 сут ($p = 0,001$ при сравнении с контролем; $p = 0,03$ при сравнении с циклофосфамидом).

В гомогенате первичного опухолевого узла на 22-е сутки после подкожной трансплантации опухолевой ткани иммунодефицитным мышам наблюдали значительный рост количественного содержания онкомаркеров TUBB3 и ALK по сравнению с их содержанием в гомогенате легких интактных животных (табл. 2). При этом концентрация c-MET/HGF, хотя и проявляла тенденцию к росту, сохранялась в рамках референсных значений. Семисуточное внутрижелудочное введение соединения AX-554 сопровождалось значимым снижением тканевого содержания TUBB3 и ALK как при сравнении с группой контроля, так и с животными, получавшими циклофосфамид. Следует заметить, что в группе мышей, получавших препарат сравнения, не было установлено изменений количественного содержания ALK. Исследуемое соединение и препарат сравнения не оказывали влияния на тканевую концентрацию онкогена cMET/HGF в первичном очаге опухолевого роста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно отметить, что курсовое (в течение 7 сут) внутрижелудочное введение вещества AX-554, по химической природе являющегося представителем класса аминокромонов, сопровождается формированием противоопухолевого и антиметастатического эффекта, превосходящего по силе референтное противобластомное средство из группы алкилирующих соединений циклофосфамид. При

этом соединение АХ-554 увеличивает продолжительность жизни животных — носителей ксенографта опухоли и вызывает ремиссию в 60% наблюдений. Подавление роста ALK в опухолевой ткани под действием АХ-554 свидетельствует о способности вещества активировать процессы апоптоза опухолевых клеток и таким образом тормозить их пролиферацию и опухолевую прогрессию [11], что также подтверждается снижением концентрации структурного онкогена TUBB3, участвующего в процессе клеточного деления [5]. Отсутствие количественных изменений маркера формирующейся фармакорезистентности с-МЕТ/HGF [12] во всех исследуемых группах обусловлено, по нашему мнению, тем, что опухолевая ткань, использованная для воспроизведения модели, не претерпевала химиотерапевтического воздействия. Полученные результаты позволяют предполагать большую селективность противоопухолевого эффекта исследуемого соединения, позволяющую при сопоставимой активности оказывать меньшее негативное влияние на организм, чем это наблюдается у представителя классической группы химиотерапевтических противоопухолевых средств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Long J, Cheang T, Zhuo S et al. Anticancer drug-loaded multifunctional nanoparticles to enhance the chemotherapeutic efficacy in lung cancer metastasis. *J Nanobiotechnology* 2014; 12: 1–11. DOI: 10.1186/preaccept-9365747481397218
2. Tovar I, Expósito J, Jaén J et al. Pattern of use of radiotherapy for lung cancer: a descriptive study. *BMC Cancer* 2014; 14: 697. DOI: 10.1186/1471-2407-14-697
3. Gold KA, Wistuba II, Kim ES. New strategies in squamous cell carcinoma of the lung: identification of tumor drivers to personalize therapy. *Clin Cancer Res* 2014; 18: 3002–7. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2055
4. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Firvida Pérez JL. Directed therapies in lung cancer: new hope? *Arch Bronconeumol* 2012; 48: 367–71. DOI: 10.1016/j.arbr.2012.07.003
5. Seve P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol* 2008; 9: 168–75. DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70029-9
6. Chijiwa T, Kawai K, Noguchi A et al. Establishment of patient-derived cancer xenografts in immunodeficient NOG mice. *Int J Oncol* 2015; 47 (1): 61–70. DOI: 10.3892/ijo.2015.2997

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Самышина Елена Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Все-союзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8174>

Дудина Марина Олеговна, соискатель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-1511>

ВЫВОДЫ

1. В отличие от препарата сравнения циклофосфамида производное с лабораторным шифром АХ-554 обладает большей силой противоопухолевого действия ($p=0,01$) в отношении первичного опухолевого узла, формирующегося в месте трансплантации опухолевых клеток в организм мышей, а также антиметастатической активностью.
2. Соединение АХ-554 при курсовом 7-суточном внутрижелудочном введении в 3,3 раза при сравнении с контролем ($p=0,001$) увеличивает продолжительность жизни животных с опухолью, у 60% мышей вызывает индукцию ремиссии злокачественного процесса.
3. Противобластомный эффект соединения обусловлен анти-ALK-опосредованной активацией апоптоза опухолевых клеток и подавлением процессов клеточной пролиферации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

7. Blinova EV, Dudina MO, Suslova IR et al. Novel aminochromone derivative inhibits tumor growth on xenograft model of lung cancer in mice. *J Adv Pharm Technol Res* 2018; 9 (4): 130–4. DOI: 10.4103/japtr.japtr_313_18
8. Haubitz M. Acute and long-term toxicity of cyclophosphamide. *Tx Med* 2007; 19: 26–33. DOI: 10.1016/s1097-8690(07)71217-9
9. Geran RI, Greenberg NH, MacDonald MM et al. Protocols for screening chemical agents and natural products against tumor and other biological systems. *Cancer Chemother Rep* 1972; 3: 1–103.
10. Animal models in toxicology. S.C.Gad, Ed. 2nd ed. New York, Taylor and Francis, 2007. 950 p.
11. Cagle PT, Allen TC, Dacic S et al. Revolution in lung cancer: new challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 135: 110–6. DOI: 0.5858/arpa.2011-0055-le
12. Pinho L, Mendes F, Rodrigues MM. Molecular targets in lung cancer therapy: a current review. *J Integr Oncol* 2015; 4 (4): 1–12. DOI: 10.4172/2329-6771.1000148

Elena A. Samishina, Ph.D. in Medicine, Senior Investigator of Laboratory of Pharmacology, All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8174>

Marina O. Dudina, Postgraduate at the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-1511>

Блинова Екатерина Валериевна, д-р мед. наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>

Суслова Ирина Рудольфовна, научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-4659>

Дерябина Ольга Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-3369>

Блинов Дмитрий Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>

Жданов Павел Николаевич, научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-3889>

Ekaterina V. Blinova, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0050-0251>

Irina R. Suslova, Investigator of Laboratory of Pharmacology, All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-4659>

Olga N. Deryabina, Ph.D. in Medicine, Associate Professor at the Department of Oncology, Ogarev National Research Moravia State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8814-3369>

Dmitry S. Blinov, Doctor of Medicine, Professor, Principal Investigator of Laboratory of Pharmacology All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>

Pavel N. Zhdanov, Investigator of Laboratory of Pharmacology, All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8017-3889>

Профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс

Г.З. Суфианова^{1,2}, А.А. Суфианов^{2,3}, А.Г. Шапкин^{1,2}, М.С. Хлесткина^{1,2}, А.М. Машкин^{2,3}, Р.А. Суфианов³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

²ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать влияние профилактического и лечебного назначения цитиколина на концентрацию нейроспецифических белков (NSE и S100B) и изменения неврологического статуса при ишемии головного мозга в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено на 51 беспородной лабораторной крысе весом 180–220 г. В первой (экспериментальной) группе, представленной 26 крысами, изучали влияние однократного профилактического (экспериментальная подгруппа профилактического введения – ЭП, $n=12$) и ежедневного лечебного (экспериментальная подгруппа лечебного введения – ЭЛ, $n=14$) назначения цитиколина (2000 мг/кг, внутривенно) при моделировании транзиторной 60-минутной ишемии путем окклюзии левой средней мозговой артерии. Вторая, контрольная группа, представлена 25 животными, из которых 8 были ложно оперированы (контроль без ишемии – КБИ), 17 проводилось моделирование ишемии головного мозга (контроль с ишемией – КИ). Во всех подгруппах оценивались неврологический статус по шкале Бедерсона и концентрация нейроспецифических белков (NSE и S100B) в плазме венозной крови до и на 1, 3 и 5-е сутки после моделирования ишемии головного мозга. При сравнении групп использовался критерий Уилкоксона и U-критерий Манна–Уитни.

Результаты. В подгруппе КИ в 1-е сутки после моделирования ишемии отмечалось значительное возрастание уровня NSE и S100B соответственно до 232 и 309% от исходного ($p<0,01$) с последующей тенденцией к незначительному снижению. Средний неврологический балл в этой подгруппе по шкале Бедерсона за все 5 сут наблюдения составлял $2,5\pm 0,1$. В подгруппе ЭЛ статистической разницы в динамике изменений концентраций нейроспецифических белков и неврологическом статусе в первые 5 сут постишемического периода в сравнении с подгруппой КИ не выявлено. У крыс подгруппы ЭП динамика изменений NSE и S100B по сравнению с исходным уровнем характеризовалась увеличением их концентрации до 193 и 253% соответственно. В сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ повышение концентрации было менее выраженным ($p<0,01$). Средний неврологический балл в этой подгруппе за 5 сут наблюдения был значимо ниже, чем в подгруппах КИ и ЭЛ, и составил $0,8\pm 0,2$ ($p<0,01$).

Закключение. При моделировании ишемии головного мозга у крыс эффективность цитиколина более выражена при его профилактическом назначении, чем лечебном. Необходимы дальнейшие клинические исследования эффективности профилактического назначения цитиколина.

Ключевые слова: транзиторная фокальная ишемия головного мозга, нейроспецифические белки, NSE, S100B, цитиколин.

Рубрики MeSH:

ЦИТИДИНДИФОСФАТХОЛИН - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - - ФАРМАКОЛОГИЯ

БЕЛКИ НЕРВНОЙ ТКАНИ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

МОЗГА ГОЛОВНОГО ИШЕМИЧЕСКАЯ АТАКА ТРАНЗИТОРНАЯ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Для цитирования: Суфианова Г.З., Суфианов А.А., Шапкин А.Г. и др. Профилактическое применение цитиколина эффективнее лечебного при моделировании транзиторной ишемии головного мозга у крыс. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 21–28. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.21-28

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН Минздрава России; доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Адрес: ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия

Тел.: +7 (904) 499-10-24

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 19.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Preventive citicoline administration is more effective than therapeutic in model of transient cerebral ischemia in rats

Galina Z. Sufianova^{1,2}, Albert A. Sufianov^{2,3}, Andrei G. Shapkin^{1,2}, Maria S. Khlestkina^{1,2}, Andrei M. Mashkin^{2,3}, Rinat A. Sufianov³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Abstract

Aim. To study changes in the concentration of neurospecific proteins (NSE and S100B) and neurological status in model of focal transient cerebral ischemia in rats with preventive and therapeutic administration of citicoline.

Materials and methods. The work was performed on 51 male rats weighing 180–220 g. We investigated the effectiveness of intraperitoneal injection of citicoline (2000 mg/kg) in model of transient 60-minutes intravascular occlusion of the left MCA in preventive single (EP group, n=12) and daily therapeutic administration (ET group, n=14). The control group was represented by 25 animals, of which 8 were falsely operated (CWI group – control group without ischemia), 17 were simulated cerebral ischemia (CI group – control group with ischemia). In all subgroups was evaluated the neurological status according to the Bederson scale and the concentration of neurospecific proteins (NSE and S100B) in the blood plasma before and at 1, 3 and 5 days after modeling of cerebral ischemia. When comparing groups, the nonparametric Wilcoxon test and the Mann–Whitney U-test were used.

Results. In the CI subgroup, on the first day after ischemia modeling, there was a significant increase in the level of NSE and S100B, respectively, to 232 and 309% from baseline ($p<0.01$) with a subsequent tendency to a slight decrease. The average neurological score in this subgroup on the Bederson scale for all 5 days of observation was 2.5 ± 0.1 . In the ET subgroup, there was no statistical difference in the dynamics of changes in the concentrations of neurospecific proteins and neurological status in the first 5 days of the postischemic period compared to the CI subgroup. In rats of the EP subgroup, the dynamics of changes in NSE and S100B in compared with the initial level, was characterized by an increase in their concentration to 193 and 253%, respectively. In comparison with the subgroups of CI and ET, the increase in concentration was less pronounced ($p<0.01$). The average neurological score in this subgroup for 5 days of observation was significantly lower than in the CI and ET subgroups and was 0.8 ± 0.2 ($p<0.01$).

Conclusion. In model of cerebral ischemia in rats the effectiveness of citicoline is more pronounced with its preventive than the therapeutic using. Further clinical studies are needed on the efficacy of citicoline prophylactic use.

Keywords: transient focal brain ischemia, neurospecific proteins, NSE, S100B, citicoline.

MeSH terms:

CYTIDINE DIPHOSPHATE CHOLINE - THERAPEUTIC USE - PHARMACOLOGY

NERVE TISSUE PROTEINS - DRUG EFFECTS

ISCHEMIC ATTACK, TRANSIENT - DRUG THERAPY

For citation: Sufianova G.Z., Sufianov A.A., Shapkin A.G. et al. Preventive citicoline administration is more effective than therapeutic in model of transient cerebral ischemia in rats. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 21–28.

DOI: 10.26442/22187332.2019.2.21-28

CONTACT INFORMATION:

Andrei G. Shapkin, Ph.D. in Medicine, neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery; Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University

Address: 54 Odesskaya st., Tyumen, 625023, Russian Federation

Tel.: +7 (904) 499-10-24

E-mail: a.g.shapkin@gmail.com

The article received: 19.03.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений

в/б – внутривенно

КИ – контрольная подгруппа с ишемией

КБИ – контрольная подгруппа без ишемии

СМА – средняя мозговая артерия

ЭЛ – экспериментальная подгруппа с лечебным введением цитиколина

ЭП – экспериментальная подгруппа с профилактическим введением цитиколина

NSE – нейронспецифическая енолаза

Исследования последних десятилетий показали, что изучение ведущих ишемических метаболических каскадов может определить дальнейшую направленность патогенетической терапии церебрального ишемического инсульта [1–3]. Основным современным подход к фармакологической коррекции патофизиологических нарушений при повреждении нервной ткани – применение лекарственных средств с плейотропным действием, включающем нейрорепаративный и нейропротективный эффекты и модулирование нейропластичности [3–5]. Этим требованиям соответствует препарат из группы нейропротекторов – цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин, ЦДФ-холин) – естественный эндогенный мононуклеотид, идентичный фосфатидилхолину и состоящий из холина, пирофосфата и цитидина, нуклеозида, образованного соединением рибозного кольца и цитозина [5–9]. Применение данного препарата в клинической практике входит в основные стандарты лечения острой сосудистой патологии головного мозга, в основном уже в постишемический период. В то же время профилактическое защитное действие цитиколина практически не исследовано. Также недостаточно изучены механизмы профилактической нейропротекторной активности этого препарата.

Цель исследования: исследовать влияние профилактического и лечебного назначения цитиколина на концентрацию нейроспецифических белков (NSE и S100B) и изменения неврологического статуса при ишемии головного мозга в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 51 беспородной лабораторной крысе весом 180–220 г. Опыты на животных проводили согласно Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Исследование одобрено Комитетом по этике (протокол №14/2016 от 30.04.2016).

Ишемия головного мозга создавалась путем транзиторной 60-минутной окклюзии левой средней мозговой артерии (СМА) по разработанной нами методике [4]. Для изготовления окклюдера использовался доступный синтетический рассасы-

вающийся монофиламентный шовный материал на основе полигликона [Caprosyn 5.0, Covidien (Медтроник), США]. Моделирование ишемии головного мозга осуществлялось под адекватным обезболиванием путем введения препарата Золетил 100 (250 мг тилетамина гидрохлорида, 250 мг золазепама гидрохлорида) 7,5 мг/кг внутривенно (в/в).

Методом случайного выбора сформированы 2 группы: экспериментальная (n=26) и контрольная (n=25). Животные экспериментальной группы разделены на 2 подгруппы: в 1-й подгруппе (экспериментальная подгруппа с лечебным введением – ЭЛ, n=14) сразу после реперфузии в/в вводили 2000 мг/кг цитиколина (препарат Цераксон, Ferrer Internacional S.A., Испания) с последующим ежедневным в/в-назначением данного препарата в аналогичной дозировке в течение 5 дней; во 2-й подгруппе цитиколин вводился в/в однократно профилактически в дозе 2000 мг/кг (экспериментальная подгруппа с профилактическим введением – ЭП, n=12). С учетом литературных данных о фармакокинетике цитиколина [10] его профилактическое введение осуществлялось за 60 мин до окклюзии СМА (рис. 1).

Контрольная группа (n=25) представлена ложнооперированной и основной контрольной подгруппами. В 1-й, ложнооперированной, подгруппе (контроль без ишемии – КБИ, n=8) выполнялся оперативный доступ к брахицефальным артериям без последующего моделирования ишемии головного мозга. Вторая контрольная подгруппа (конт-



Рис. 1. Схема исследования.

FIGURE 1. Design of the study.

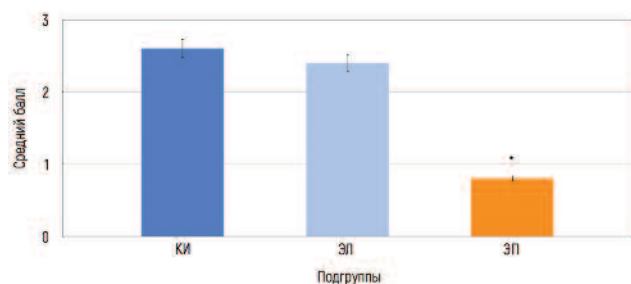


РИС. 2. Средний неврологический балл в течение первых 5 сут наблюдения после моделирования ишемии головного мозга.

* $p < 0,01$ – в сравнении с группами КИ и ЭЛ.

FIGURE 2. The average neurological score during the first 5 days after modeling of brain ischemia.

* $p < 0,01$ compared with CI and ET groups.

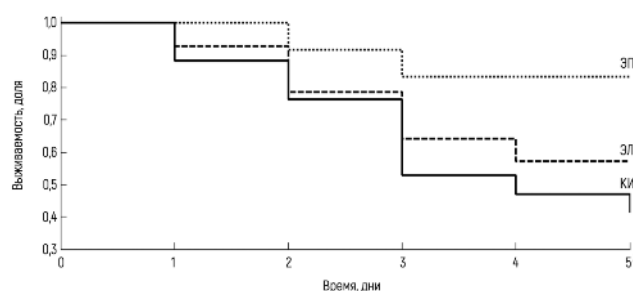


РИС. 3. Кривая выживаемости Каплана–Мейера после моделирования ишемии головного мозга.

FIGURE 3. Kaplan–Meier survival curve after modeling of brain ischemia.

роль с ишемией – КИ, $n=17$) представлена животными, у которых моделировали транзиторную 60-минутную ишемию головного мозга.

Оценку неврологического дефицита проводили до ишемии и в последующие 5 сут после моделирования повреждения с применением 4-балльной шкалы Бедерсона (0 – норма, 1 – умеренное расстройство, 2 – выраженное расстройство, 3 – грубые нарушения, хождение по кругу).

Для определения концентрации нейроспецифических белков (NSE и S100B) производилось исследование образцов плазмы венозной крови до и на 1, 3 и 5-е сутки после моделирования ишемии головного мозга. Содержание нейроспецифических белков определяли на анализаторе Elecsys 1010 (ROCHE, Швейцария). Концентрацию нейроспецифической енолазы (NSE) в плазме крови выражали в мкг/мл, концентрацию белка S100B – в нг/мл.

При сравнении групп использовался критерий Уилкоксона и U-критерий Манна–Уитни; взаимосвязь признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При моделировании транзиторной фокальной ишемии головного мозга у всех крыс подгруппы КИ наблюдались гиподинамия, правосторонний гемипарез и атаксия. В 35% случаев (6 крыс из 17) вследствие окклюзии а. ophthalmica выявлялись признаки ишемии глазного яблока на стороне поражения. Средний неврологический балл по шкале Бедерсона за все 5 сут наблюдения у крыс подгруппы КИ составлял $2,5 \pm 0,1$ (рис. 2). Данные изменения существенно отличались от неврологического статуса у крыс ложнооперированной серии (подгруппа КБИ), где клинические проявления ишемии мозга не выявлялись.

Общая летальность животных в подгруппе КИ составила $59 \pm 13\%$ (рис. 3), средняя продолжительность жизни с учетом выведения их из эксперимента на 5-е сутки – $3,6 \pm 0,5$ сут. Коэффициент корреляции летальности с суммарными неврологическими нарушениями составил $0,57$ ($p < 0,05$).

У всех животных подгруппы КИ в 1-е сутки отмечалось значительное возрастание уровня NSE до $232 \pm 8\%$ от исходного ($p < 0,01$) с последующим снижением до $195 \pm 10\%$ ($p < 0,01$ – в сравнении с уровнем до ишемии; $p < 0,01$ – в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии); рис. 4, а. Концентрация белка S100B в данной подгруппе увеличилась в 1-е сутки после моделирования ишемии до $309 \pm 9\%$ от исходного значения ($p < 0,01$); рис. 4, б. В последующие периоды наблюдения отмечалась тенденция к постепенному снижению концентрации данного белка, содержание которого к 5-м суткам составило $270 \pm 13\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$ – в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$ – в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии). Однако статистически значимой разницы между изменениями на 1 и 3-и сутки не наблюдалось. Значимой корреляции между уровнями нейроспецифических белков в плазме крови и выраженностью неврологических нарушений мы не отмечали. Выявлялась средняя взаимосвязь между максимальными уровнями нейроспецифических белков в плазме крови в 1–5-е сутки после ишемии и летальностью экспериментальных животных контрольной группы: коэффициенты корреляции для NSE и S100B составили соответственно $0,48$ ($p < 0,05$) и $0,57$ ($p < 0,05$).

У крыс экспериментальной подгруппы – ЭЛ, на фоне ежедневного в/б-введения цитиколина, несмотря на некоторую тенденцию к более низким значениям показателей, существенных отличий неврологических проявлений и общей летальности животных от группы КИ не было (см. рис. 2, 3). Средний неврологический балл с использованием шкалы Бедерсона у крыс данной группы в первые 5 сут эксперимента составлял $2,4 \pm 0,2$, общая летальность – $42,9 \pm 0,1\%$. Средняя продолжитель-

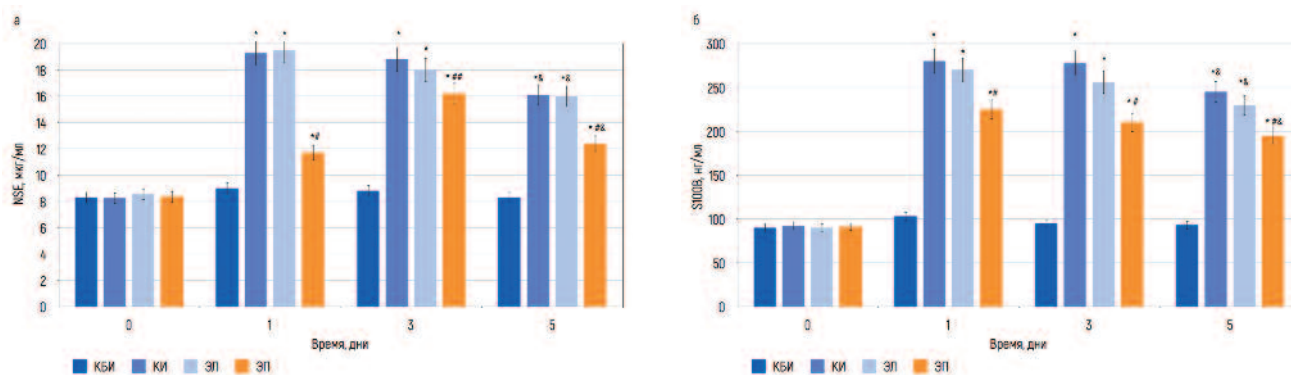


РИС. 4. Концентрация NSE (а) и S100B (б) в плазме крови исходно и на 1, 3 и 5-е сутки после моделирования ишемии головного мозга.

* $p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем; # $p < 0,01$ — в сравнении с КИ и ЭЛ; ## $p < 0,05$ — в сравнении с КИ и ЭЛ; & $p < 0,05$ — в сравнении с максимальным уровнем концентрации.

FIGURE 4. Concentration of NSE (a) and S100B (b) in the blood plasma initially and on 1st, 3d and 5th days after modeling of brain ischemia.

* $p < 0,01$ compared to baseline; # $p < 0,01$ compared with the CI and ET groups; ## $p < 0,05$ compared with the CI and ET groups; & $p < 0,05$ compared to maximum concentration level.

ность жизни на 8,3% превышала аналогичные значения в подгруппе КИ и составляла $3,9 \pm 0,4$ дня ($p > 0,1$). Статистически значимой разницы в динамике изменений концентраций нейроспецифических белков в подгруппе ЭЛ в первые 5 сут пост-ишемического периода в сравнении с подгруппой КИ также выявлено не было. Концентрация NSE, аналогично подгруппе КИ, в 1-е сутки после ишемии увеличилась до $229 \pm 7\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$) с постепенным статистически значимым снижением до $188 \pm 8\%$ от исходного уровня к 5-м суткам после ишемии ($p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$ — в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии). Увеличение сывороточной концентрации S100B в этой подгруппе составило в 1-е сутки $307 \pm 14\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$). К 5-м суткам концентрация этого белка снизилась до $260 \pm 14\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,05$ — в сравнении с 1-ми сутками после моделирования ишемии).

Наиболее значимый нейропротекторный эффект цитиколина по данным неврологического тестирования и оценки изменений сывороточной концентрации нейроспецифических белков наблюдался при его однократном профилактическом назначении за 60 мин до ишемии у крыс подгруппы ЭП. Средний неврологический балл у животных данной подгруппы за 5 сут наблюдения составил $0,8 \pm 0,2$ ($p < 0,01$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ); см. рис. 2. В данной подгруппе наблюдалась минимальная летальность (см. рис. 3) — за все время эксперимента погибли 2 из 12 крыс на 2 и 3-и сутки наблюдения, общая летальность составила $16,7 \pm 11,7\%$ ($p < 0,01$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ), а средняя продолжительность жизни —

$4,6 \pm 0,3$ дня ($p < 0,05$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ).

Динамика изменений концентрации NSE у крыс подгруппы ЭП характеризовалась максимальным уровнем только на 3-и сутки после окклюзии левой СМА, когда концентрация этого белка превысила исходное значение до $193 \pm 6\%$ ($p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем и 1-ми сутками после моделирования ишемии; $p < 0,01$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ). На 5-е сутки отмечалось статистически значимое снижение концентрации данного белка в сыворотке крови до $148 \pm 4\%$ от исходного значения ($p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем и 3-ми сутками после моделирования ишемии; $p < 0,01$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ). Динамика изменений концентрации белка S100B была подобна изменениям в подгруппе КИ с максимальным уровнем на 1-е сутки после моделирования ишемии головного мозга. Концентрация этого белка в плазме крови в 1-е сутки в данной подгруппе составила $253 \pm 14\%$ ($p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,01$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ). На 5-е сутки отмечалось снижение концентрации S100B до $216 \pm 11\%$ от исходного уровня ($p < 0,01$ — в сравнении с исходным уровнем; $p < 0,01$ — в сравнении с подгруппами КИ и ЭЛ).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время для коррекции ишемических повреждений нервной ткани активно используются препараты, способные модулировать механизмы нейропластичности и обладающие плеiotропными эффектами: нейропротективным и нейрорепаративным [1, 3, 5, 11].

Целевым воздействием на ключевые звенья патогенеза повреждения нервной ткани сосудистого,

травматического, токсического или другого генеза из группы нейропротекторов обладает препарат цитиколин, являющийся естественным метаболитом, играющим важную роль в синтезе фосфолипидов [5, 8]. В последние годы цитиколин — объект особого интереса как эффективное нейропротекторное средство [5, 8, 9, 12]. Защитное действие цитиколина описано на различных моделях повреждения нервной ткани (гипоксии, ишемии, травматическое повреждение). Показано влияние этого препарата на развитие глутаматной эксайтотоксичности за счет снижения выделения глутамата и увеличения его обратного захвата при острой ишемии [7, 13]. Согласно данным литературы, цитиколин кроме прямого репаративного и нейропротекторного действия ингибирует некоторые внутриклеточные сигналы, участвующие в отсроченной гибели клеток при ишемии [8, 13]. Промонстрировано влияние этого препарата на процессы постишемической репарации и нейропластичности [5, 7, 8, 13]. Данные экспериментов на животных неоднократно подтверждены во многих клинических исследованиях [5, 9]. При этом установлено, что наиболее раннее назначение цитиколина при острых нарушениях мозгового кровообращения существенно улучшает функциональные исходы и реабилитацию пациентов [9, 14]. Несмотря на достаточно большое количество публикаций, посвященных оценке защитного действия данного препарата при церебральной ишемии, механизмы действия цитиколина рассматриваются преимущественно в рамках его влияния на синтез фосфолипидов в мембранах нейронов при лечебном, пост-ишемическом назначении [7, 10]. Учитывая, что ключевым моментом фармакокинетики цитиколина является его трансформация в уридин с последующим значительным повышением концентрации этого метаболита в центральной нервной системе, предполагается, что часть эффектов связана с повышением в головном мозге концентрации уридина и стимуляцией специфических пиримидиновых P2Y-рецепторов [10], что в конечном итоге может объяснять рецепторный нейропротекторный и репаративный эффекты [11, 15, 16].

В нашем исследовании для подтверждения нейропротекторной активности профилактического введения цитиколина мы использовали неврологическую оценку и определение концентрации в сыворотке крови известных биохимических маркеров повреждения нервной ткани — нейроспецифических белков NSE как маркера повреждения нейронов и S100B, отражающего повреждение глиальных клеток и гематоэнцефалического барьера [17–19].

Как видно из полученных в нашем исследовании результатов, моделирование ишемии головного мозга сопровождается выраженным увеличением концентрации нейроспецифических белков в плазме крови, что подтверждает повреждение нейронов и структур гематоэнцефалического барьера. Наблюдается средняя корреляция сывороточной концентрации нейроспецифических белков с летальностью экспериментальных животных.

При назначении цитиколина в постишемическом периоде практически не отмечается улучшения неврологического дефицита и значимых изменений концентрации NSE и S100B в плазме крови в сравнении с контрольной группой. Отсутствие статистически значимых различий с контрольной группой возможно связано с тем, что препарат вводился в относительно короткий период после ишемии, в то время как для оценки репаративных эффектов требуется более длительный период наблюдения [10].

Более эффективно с целью нейропротекции, по данным неврологического тестирования и определения содержания сывороточных нейроспецифических белков, использование цитиколина с профилактической целью путем его однократного введения за 60 мин до моделирования ишемии головного мозга. Более выраженное защитное действие цитиколина при этом нельзя однозначно объяснить его влиянием на синтез фосфолипидов. Логичным объяснением данного явления может быть активация метаболитами цитиколина (в частности, уридином) специфических P2Y-рецепторов (P2Y₂, P2Y₆) на мембранах нервных клеток [11, 15, 16]. Однако данное предположение нуждается в дальнейших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое назначение цитиколина, в сравнении с его лечебным действием, при моделировании транзиторной фокальной ишемии головного мозга у крыс сопровождается меньшей степенью неврологических нарушений, снижением летальности и уменьшением выраженности ишемического повреждения головного мозга по данным оценки уровня нейроспецифических белков в плазме крови. Это создает предпосылки для дальнейших клинических исследований эффективности профилактического назначения цитиколина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2002; 1: 3–7.
2. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии. Consilium Medicum (Прил.). 2005; 1: 10–2.
3. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. Crit Care 2015; 19 (1): 186. DOI: 10.1186/s13054-015-0887-8
4. Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А. и др. Малоинвазивная модель фокальной ишемии головного мозга у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001; 64 (4): 63–7.
5. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci 2013; 3 (3): 1395–414. DOI: 10.3390/brainsci3031395
6. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18 (2): 336–45. DOI:10.1016/j.nbd.2004.10.006
7. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. Stroke 2012; 43: 1931–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654806
8. Bustamante A, Giral D, Garcia-Bonilla L et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012; 123 (2): 217–25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
9. Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2016; 116 (2): 71–5. DOI: 10.17116/jnevro20161162171-75
10. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. CNS Drugs 2014; 28 (3): 185–93. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8
11. Cansev M, Minbay Z, Goren B et al. Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neurosci Lett 2013; 542: 65–70. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.035
12. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17 (Suppl. B): 1–54.
13. Mir C, Clotet J, Aledo R et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci 2003; 20 (1): 53–60. DOI: 10.1385/JMN:20:1:53
14. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–7. DOI: 10.2147/CIA.S38420
15. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. Restor Neurol Neurosci 2015; 33 (5): 777–84. DOI: 10.3233/RNN-150549
16. Von Kügelgen I, Hoffmann K. Pharmacology and structure of P2Y receptors. Neuropharmacology 2016; 104: 50–61. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.030
17. Cheng F, Yuan Q, Yang J et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9 (9): e106680. DOI: 10.1371/journal.pone.0106680
1. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Nejroprotektivnaya terapiya ishemicheskogo insul'ta. Atmosfera. Nervnye bolezni. / Neuroprotective therapy of ischemic stroke. Atmosfera. Nervous diseases. 2002; 1: 3–7. [in Russian]
2. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiologiya insul'ta v Rossijskoj Federacii / Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Sistemnyy Hypertension. Consilium Medicum (Suppl.). 2005; 1: 10–2. [In Russian]
3. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. Crit Care 2015; 19 (1): 186. DOI: 10.1186/s13054-015-0887-8
4. Sufianova G.Z., Usov L.A., Sufianov A.A. et al. Maloinvazivnaya model' fokal'noj ishemii golovnogo mozga u krys. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya / Minimum-invasive model of the rat brain focal ischemia. Eksp Klin Farmakol. 2001; 64 (4): 63–7. [in Russian]
5. Alvarez-Sabín J, Román GC. The role of citicoline in neuroprotection and neurorepair in ischemic stroke. Brain Sci 2013; 3 (3): 1395–414. DOI: 10.3390/brainsci3031395
6. Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. Neurobiol Dis 2005; 18 (2): 336–45. DOI:10.1016/j.nbd.2004.10.006
7. Diederich K, Frauenknecht K, Minnerup J et al. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats. Stroke 2012; 43: 1931–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.654806
8. Bustamante A, Giral D, Garcia-Bonilla L et al. Citicoline in pre-clinical animal models of stroke: a meta-analysis shows the optimal neuroprotective profile and the missing steps for jumping into a stroke clinical trial. J Neurochem 2012; 123 (2): 217–25. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07891.x
9. Mushba AV, Ivanova DS, Vinogradov OI. Assessing the impact of citicoline on the efficiency of rehabilitation measures in patients with ischemic stroke. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2016; 116 (2): 71–5. DOI: 10.17116/jnevro20161162171-75
10. Grieb P. Neuroprotective Properties of Citicoline: Facts, Doubts and Unresolved Issues. CNS Drugs 2014; 28 (3): 185–93. DOI: 10.1007/s40263-014-0144-8
11. Cansev M, Minbay Z, Goren B et al. Neuroprotective effects of uridine in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Neurosci Lett 2013; 542: 65–70. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.02.035
12. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17 (Suppl. B): 1–54.
13. Mir C, Clotet J, Aledo R et al. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons. J Mol Neurosci 2003; 20 (1): 53–60. DOI: 10.1385/JMN:20:1:53
14. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. Clin Interv Aging 2013; 8: 131–7. DOI: 10.2147/CIA.S38420
15. Koyuncuoglu T, Turkyilmaz M, Goren B et al. Uridine protects against hypoxic-ischemic brain injury by reducing histone deacetylase activity in neonatal rats. Restor Neurol Neurosci 2015; 33 (5): 777–84. DOI: 10.3233/RNN-150549
16. Von Kügelgen I, Hoffmann K. Pharmacology and structure of P2Y receptors. Neuropharmacology 2016; 104: 50–61. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.030
17. Cheng F, Yuan Q, Yang J et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014; 9 (9): e106680. DOI: 10.1371/journal.pone.0106680

18. Kanavaki A, Spengos K, Moraki M et al. Serum Levels of S100B and NSE Proteins in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia as Biomarkers of Brain Ischemia and Cerebral Vasculopathy. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (12): E2724. DOI: 10.3390/ijms18122724
19. Strathmann FG, Schulte S, Goerl K et al. Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clin Biochem* 2014; 47 (10–11): 876–88. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.028
18. Kanavaki A, Spengos K, Moraki M et al. Serum Levels of S100B and NSE Proteins in Patients with Non-Transfusion-Dependent Thalassemia as Biomarkers of Brain Ischemia and Cerebral Vasculopathy. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (12): E2724. DOI: 10.3390/ijms18122724
19. Strathmann FG, Schulte S, Goerl K et al. Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clin Biochem* 2014; 47 (10–11): 876–88. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.028

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Суфианова Галина Зиновьевна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ, ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, глав. врач ФГБУ ФЦН, зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Шапкин Андрей Григорьевич, канд. мед. наук, врач-нейрохирург ФГБУ ФЦН, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-0825>

Хлесткина Мария Сергеевна, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ, ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Машкин Андрей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, зам. глав. врача по перспективному развитию ФГБУ ФЦН, профессор кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-2818>

Суфианов Ринат Альбертович, ассистент кафедры нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Galina Z. Sufianova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pharmacology Department, Tyumen State Medical University, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Albert A. Sufianov, Doctor of Medicine, Professor, Chief of the Federal Center of Neurosurgery, Head of the Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Andrei G. Shapkin, Ph.D. in Medicine, neurosurgeon, Federal Center for Neurosurgery, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-0825>

Maria S. Khlestkina, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Andrei M. Mashkin, Doctor of Medicine, Professor, Deputy chief doctor, Federal Center of Neurosurgery; professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2321-2818>

Rinat A. Sufianov, Assistant Professor at the Department of Neurosurgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). <https://orcid.org/0000-0003-4031-0540>

Оценка токсического действия сукцината цинка на кору больших полушарий головного мозга крыс

Г.А. Пьявченко^{1,2}, А.Г. Алексеев³, Е.С. Серёгина³, О.А. Стельмашук³, Е.А. Жеребцов^{3,4},
А.В. Дунаев³, С.Л. Кузнецов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

²Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», г. Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орел, Россия;

⁴Университет Оулу, г. Оулу, Финляндия

Аннотация

Обоснование. Антропогенная деятельность человека способствует включению соединений цинка в биологический круговорот на тех территориях, где есть загрязнение данным металлом. Это приводит к накоплению данного вещества в органах и тканях, что может оказывать нейротоксическое воздействие на организм.

Цель. Оценить токсический эффект сукцината цинка на структуру и функцию коры больших полушарий головного мозга лабораторных крыс.

Материалы и методы. Исследование проводили на 12 крысах-самцах линии Wistar возрастом 2 мес. Животных разделяли на 2 группы – контрольную и экспериментальную, по 6 крыс в каждой. Животным экспериментальной группы в течение 30 дней внутрижелудочно вводили раствор, содержащий сукцинат цинка в дозе 100 мг/кг, крысы из группы 1 служили интактным контролем. Проведен флуоресцентный анализ активности коферментов мозга, для которого использовано возбуждение при длинах волн 365 и 450 нм, что соответствует восстановленной форме никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и флавинадениндинуклеотида (FAD); а также морфологический анализ моторной коры больших полушарий головного мозга.

Результаты. Анализ спектров флуоресценции продемонстрировал статистически значимое снижение ее интенсивности в экспериментальной группе для кофермента NADH (0,855 [0,092]) по сравнению с контролем (0,709 [0,062]); $p < 0,05$. Отличий по интенсивности спектров флуоресценции для кофермента FAD не установлено. Морфологический анализ выявил наличие токсических и дистрофических процессов в коре головного мозга у животных экспериментальной группы: полнокровие сосудов, местами – расширение периваскулярного пространства, небольшое количество нейронов в виде клеток-теней.

Заключение. Действие сукцината цинка на структуры коры головного мозга характеризуется снижением интенсивности флуоресценции кофермента NADH и отсутствием изменений флуоресценции кофермента FAD, что может свидетельствовать об инициации митохондриальной дисфункции и нарушении процессов оксигенации нейронов. Морфологический анализ демонстрирует развитие дистрофических изменений.

Ключевые слова: сукцинат цинка, моторная кора, спектральный анализ флуоресценции, никотинамидадениндинуклеотид восстановленный, флавинадениндинуклеотид.

Рубрики MeSH:

ЦИНК - ТОКСИЧНОСТЬ

МОТОРНАЯ КОРА - ИЗМЕНЕНИЯ

НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД - АНАЛИЗ

ФЛАВИНАДЕНИНДИНУКЛЕОТИД - АНАЛИЗ

СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ - МЕТОДЫ

Для цитирования: Пьявченко Г.А., Алексеев А.Г., Серёгина Е.С. и др. Оценка токсического действия сукцината цинка на кору больших полушарий головного мозга крыс. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 29–35. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.29-35

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пьявченко Геннадий Александрович, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); научный сотрудник АО «Ретиноиды»

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (953) 614-40-40

Е-mail: gennadii.pivachenko@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 18.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Evaluation of the zinc succinate toxic effect on the cerebral cortex of rat

Gennadii A. Piavchenko^{1,2}, Aleksander G. Alekseev³, Evgenia S. Seryogina³,
Olga A. Stelmashchuk³, Evgeny A. Zherebtsov^{3,4}, Andrey V. Dunaev³, Sergey L. Kuznetsov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pharmaceutical Research and Production Enterprise "Retinoids", Moscow, Russia;

³Turgenev Orel State University, Orel, Russia;

⁴University of Oulu, Oulu, Finland

Abstract

Background. Anthropogenic human activity contributes to the inclusion of zinc compounds in the biological cycle in areas where there is pollution with this metal. This leads to the accumulation of the substance in organs and tissues, which can have a neurotoxic effect on the body.

Aim. To evaluate the toxic effect of zinc succinate on the structure and function of the cerebral cortex of laboratory rats.

Materials and methods. The study was performed on 12 Wistar male rats aged 2 months. The animals were divided into 2 groups: control and experimental, 6 rats each. Within 30 days, the animals of the experimental group were intragastrically injected with a solution containing zinc succinate in a dose of 100 mg/kg. The rats from group 1 served as intact controls. Fluorescent analysis of coenzyme activity of the brain was performed, for which excitation was used at wavelengths of 365 nm and 450 nm, which corresponds to the reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) and flavin adenine dinucleotide (FAD); morphological analysis of the motor cortex of the cerebral hemispheres.

Results. Analysis of fluorescence spectra demonstrated a statistically significant decrease in its intensity in the experimental group for the coenzyme NADH (0.855 [0.092]) compared with the control (0.709 [0.062]); $p < 0.05$. Differences in the intensity of the fluorescence spectra for coenzyme FAD is not found. Morphological analysis revealed the presence of toxic and dystrophic processes in the cerebral cortex in animals of the experimental group: the vessels are predominantly full-blooded, in some places the expansion of the perivascular space is visualized, a small number of neurons in the form of shadow cells.

Conclusion. The effect of zinc succinate on the structure of the cerebral cortex is characterized by a decrease in the fluorescence intensity of coenzyme NADH, and the absence of changes in the fluorescence of coenzyme FAD, which may indicate the initiation of mitochondrial dysfunction and impaired oxygenation of neurons. Morphological analysis demonstrates the development of dystrophic changes.

Keywords: zinc succinate, motor cortex, fluorescence spectral analysis, reduced nicotinamide adenine dinucleotide, flavin-adenine dinucleotide.

MeSH terms:

ZINC - TOXICITY

MOTOR CORTEX - ABNORMALITIES

NICOTINAMIDE-ADENINE DINUCLEOTIDE - ANALYSIS

FLAVIN-ADENINE DINUCLEOTIDE - ANALYSIS

SPECTRUM ANALYSIS - METHODS

For citation: Piavchenko G.A., Alekseev A.G., Seryogina E.S. et al. Evaluation of the zinc succinate toxic effect on the cerebral cortex of rat. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 29–35. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.29-35

CONTACT INFORMATION:

Gennadii A. Piavchenko, Assistant Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, J.-s.c. "Retinoids".

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@yandex.ru

The article received: 18.03.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений

NADH – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный

FAD – флавинадениндинуклеотид

Известно, что соли цинка при хроническом действии на организм оказывают токсический эффект на все органы и ткани, в особенности на центральную нервную систему. Так, по данным литературы, увеличение концентрации соединений цинка может приводить к развитию нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы [1, 2]. Добыча, обработка и производство цинка способствуют его интенсивному рассеянию в биоценозах. Происходят поступление соединений цинка в атмосферу в составе техногенной пыли, оседание в водоемах, а также на поверхности почв и растений. В районах добычи содержание цинка в биологических объектах превышает допустимые уровни, он поступает в организм человека по пищевым цепям и концентрируется в органах и тканях. Особенно опасно хроническое воздействие цинка на организм людей, профессионально вовлеченных в производство. В химической промышленности, сельском хозяйстве и фармации зачастую применяется такое соединение, как сукцинат цинка. Имеются данные, что при хронической интоксикации сукцинатом цинка в малых дозах наблюдается угнетение двигательной активности животных, что подтверждает версию о наибольшем токсическом воздействии таких веществ на корковые структуры головного мозга [3].

Моторная кора головного мозга у крыс является основным источником активирующих импульсов в мотонейроны спинного мозга, являясь местом инициации основного двигательного ответа. Сигналы, посылаемые определенными участками моторной коры, стимулируют двигательную активность в той или иной части тела, что свидетельствует о наличии проекционных зон активирующего воздействия. Структурно она представляет собой кору агранулярного типа, имеет наиболее выраженные III и V пластинки, в которых располагаются достаточно крупные нейроны пирамидной формы. Эти клетки посылают нисходящие импульсы для проведения сигнала.

«Золотым стандартом» оценки структуры органов и тканей является проведение их морфологического исследования. Совместно с методами классической морфологии эффективным методом изучения параметров метаболизма в структурах головного мозга *in vivo* является анализ параметров эндогенной флуоресценции клеток [4]. Данный метод основан на возбуждении эндогенных и экзогенных флуорофоров биоткани и регистрации их флуоресценции. Метод флуоресцентной спектроскопии обладает высокой чувствительностью [5] и позволяет проводить оценку интенсивности метаболических процессов и состояния кислородного обмена тканей.

Цель исследования: изучение структурных и функциональных изменений в коре больших полушарий головного мозга крыс-самцов линии Wistar при введении сукцината цинка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 12 крысах-самцах линии Wistar возрастом 2 мес. Животные были получены из питомника «Андреевка», филиала ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России.

Все процедуры по уходу за животными выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами Центра доклинических исследований АО «Ретиноиды». Исследование проводили в соответствии со стандартом «Принципы надлежащей лабораторной практики» [6]. Манипуляции с животными, а также условия их содержания рассмотрены и утверждены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных АО «Ретиноиды». Исследование одобрено Комитетом по этике АО «Ретиноиды» (протокол №5 от 18.09.2018).

Крысы находились в отдельных помещениях для содержания лабораторных животных в контролируемых условиях окружающей среды (20–26°C при относительной влажности 30–70%). Температуру и влажность в комнате контролировали ежедневно с помощью автоматических электронных термометров и психрометров в течение всего дня. В комнатах содержания животных поддерживали 12-часовой цикл освещения и 10-кратную смену объема воздуха комнаты в час.

Кормление животных осуществляли с использованием сбалансированного гранулированного корма для грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия) в соответствии с суточными физиологическими потребностями [7]. Дистиллированную деионизированную воду давали *ad libitum*.

По прибытии в виварий ветеринарный врач оценивал состояние животных, во время двухнедельного периода карантина осуществлял ежедневный осмотр. Непосредственно перед переводом в чистую зону и формированием экспериментальных групп проводили клинический осмотр, после чего давали разрешение на передачу животных в эксперимент. Особи с видимыми отклонениями в экспериментальные группы включены не были.

Животных разделяли на 2 группы — контрольную и экспериментальную, по 6 крыс в каждой. Рандомизацию в группы осуществляли методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака, так, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего более чем на 10%. Животным экспериментальной группы в течение 30 дней внутрижелудочно вводили раствор, содержащий сукцинат цинка в дозе 100 мг/кг, крысы из группы 1 служили интактным контролем.

Исследование флуоресценции моторной коры головного мозга

Процедура осуществлялась на 31-й день эксперимента. Для проведения исследования животных обеих групп погружали в сон путем внутримышечного введения препарата Золетил 100 (действующие вещества: тилетамина гидрохлорид 250 мг и золазепам гидрохлорид 250 мг, Vibac, Франция) в стандартных дозировках. Операционный доступ к моторной коре головного мозга крыс осуществляли путем просверливания окна в костной ткани черепа, предварительно зафиксировав голову животного в стереотаксическом аппарате. Над участком моторной коры головного мозга удаляли кожно-апоневротический лоскут с частью кости черепа. Во время измерений исследуемые зоны мозга обрабатывали теплым физиологическим раствором.

Для измерений *in vivo* использовали многофункциональный лазерный неинвазивный диагностический комплекс «ЛАКК-М» (ООО «Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА»», г. Москва, РФ) с измерительным каналом флуоресцентной спектроскопии. Система обеспечивает многоволновое возбуждение флуоресценции на разных длинах волн, регистрирует излучение и обрабатывает полученный сигнал. Измерительный канал флуоресцентной спектроскопии включает возбуждение флуоресценции на длинах волн ультрафиолетового (длина волны — 365 нм, мощность — 1,5 мВт) и синего (длина волны — 450 нм, мощность — 3,5 мВт) света. Упомянутые мощности возбуждения флуоресценции предусмотрены на кончике волоконного зонда, который индуцирует поток света возбуждения в ткани не более $0,16 \text{ Вт} \times \text{м}^{-2}$ для 365 нм и $0,37 \text{ Вт} \times \text{м}^{-2}$ для 450 нм. Спектрометр снабжен полихроматором с дифракционной решеткой, а в качестве детектора использовали CCD-детектор (прибор с зарядовой связью, charge-coupled device) [TCD1304AP, Toshiba, Япония].

Сигналы с измерительного прибора записывали на поверхности моторной коры головного мозга крысы [8] с интервалом 5–10 с. Для каждого полушария регистрировали по 10 спектров в каждой области.

Для обнаружения сигналов флуоресценции использовано возбуждение при 365 и 450 нм, что соответствует длинам волн возбуждения восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и флавинадениндинуклеотида (FAD).

Изменения флуоресценции основных флуорофоров NADH и FAD тесно связаны с эффективностью кровотока в большинстве органов, а также с процессами тканевого дыхания в клетках и тканях [9]. Выбор длин волн был основан на том факте, что при воздействии на биологическую ткань ультрафиолетовым светом (например, при 365 нм) эндогенное возбуждение флуоресценции NADH наблюдают в диапазоне 490–510 нм [5]. При возбуждении

синим светом (например, при 430–450 нм) флавины флуоресценции регистрируют в диапазоне около 510–520 нм [3].

Морфологическое исследование коры головного мозга

После проведения анализа спектров флуоресценции моторной коры проводили эвтаназию животных ингаляцией CO_2 в газовой камере, после чего осуществляли забор мозга для проведения морфологического анализа воздействия внутрижелудочного введения сукцината цинка на организм. Выполняли фиксацию кусочков мозга в жидкости Карнуа с последующей заливкой в парафин. Получали срезы толщиной 5 микрон, которые в дальнейшем окрашивали 1% раствором водного крезилвиолета на ацетатном буфере в термостате (56°C) в течение 20 мин, а также гематоксилином и эозином по стандартным методикам [10], после чего просветляли и накрывали покровными стеклами.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы «Origin Pro» (Origin-Lab Corporation, USA). Нормальность распределения полученных данных оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Все изученные признаки не соответствовали нормальному типу распределения; данные представлены как медиана и межквартильный размах (Me, 25 и 75-й процентиля); сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Уровень вероятности не менее 95% считали статистически значимым ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ спектров флуоресценции коры головного мозга

Для анализа функциональной активности моторной коры головного мозга, принимающей участие в регуляции двигательного поведения у крыс, получали спектр с ее участков для каждого полушария и усредняли их для каждой группы животных. Искомым параметром выбрали максимальную интенсивность флуоресценции. Нормализацию спектра на обратно отраженное излучение проводили путем деления спектра на интенсивность обратно рассеянного излучения.

На длине волны 365 нм (рис. 1, а) интенсивность флуоресценции группы контроля превышала уровень 0,7 отн. ед., медиана выборки находилась в промежутке 0,8–0,9 отн. ед. Значения параметра интенсивности флуоресценции для экспериментальной группы находятся ниже уровня 0,7 отн. ед., медиана выборки расположена в промежутке 0,7–0,75 отн. ед. Уровни интенсивности флуоресценции с возбуждением для контрольной и экспе-

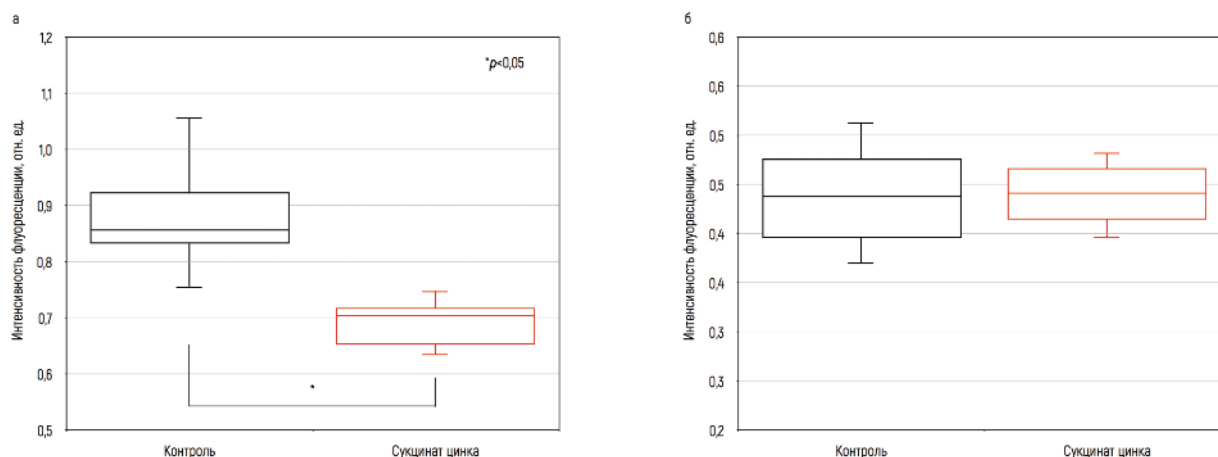


РИС. 1. Диаграммы распределения максимальной интенсивности флуоресценции для длин волн 365 нм (а) и 450 нм (б) в моторной коре головного мозга у крыс контрольной и экспериментальной групп.

FIGURE 1. Distribution charts of maximum fluorescence intensity for wavelengths of 365 nm (a) and 450 nm (b) in the motor cortex in rats of the control and experimental groups.

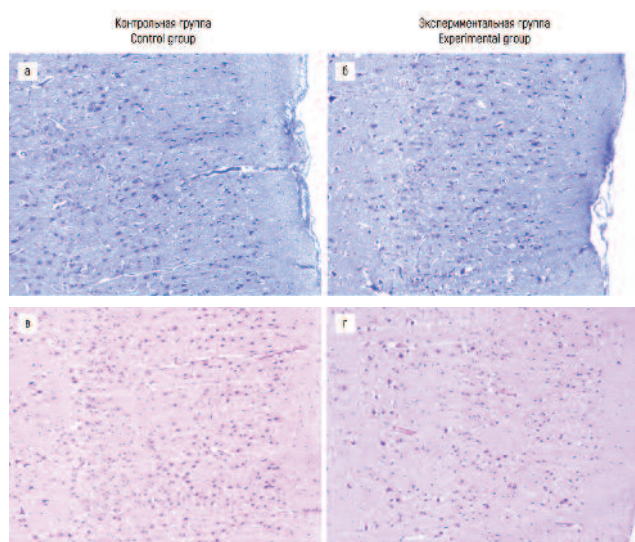


РИС. 2. Фрагменты моторной коры больших полушарий мозга крыс контрольной группы (а, в) и экспериментальной группы через 1 мес после введения сукцината цинка (б, г). Окраска крезилевым фиолетовым (а, б) и гематоксилином и эозином (в, г); $\times 400$.

FIGURE 2. Fragments of the motor cortex of the rat brain in intact (control) group (a, c) and 1 month after the administration of zinc succinate (b, d) (experimental group), stained with cresyl violet (a, b) and hematoxylin and eosin (c, d); $\times 400$.

риментальной групп статистически значимо различаются ($p < 0,05$).

В изученных группах не выявлено существенных различий по интенсивности флуоресценции с возбуждением на длине волны 450 нм (рис. 1, б). Медиана обеих выборок находится в пределах 0,40–0,45 отн. ед. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния использованного вещества на концентрацию и вследствие этого — автофлуоресценцию кофермента FAD. Однако на фоне

общей картины угнетения процессов, способствующих выработке кофермента NADH, подобная реакция клеточных систем организма, по всей видимости, приводит к подавлению метаболических процессов в клетках и тканях.

Таким образом, при внутрижелудочном введении сукцината цинка интенсивность флуоресценции на длине волны 365 нм заметно падала. На длине волны 450 нм значимого изменения интенсивности флуоресценции не наблюдали.

Морфологический анализ органов и тканей животных

Морфологический анализ мозга животных подопытных групп продемонстрировал наличие выраженных структурных изменений у животных, получавших сукцинат цинка, по сравнению с интактными животными. Так, у животных интактной группы наблюдаются в основном пирамидные нейроны с телами округлой формы, а также слабой прокраской цитоплазмы с базофильными гранулами, отростки нейронов не контурируются (рис. 2, а, в).

Анализ моторной коры больших полушарий головного мозга у животных экспериментальной группы показал, что мягкая мозговая оболочка прослеживается в виде мелких фрагментов, сосуды преимущественно полнокровны, местами визуализируется расширение периваскулярного пространства, гистоархитектоника сохранена. Большинство нейронов окрашено бледно, округлой формы, набухание умеренного их количества, небольшое количество нейронов в виде клеток-теней. Клетки глиии небольших размеров с гиперхромными, интенсивно окрашенными ядрами; нейрофагия не визуализируется (рис. 2, б, г).

Таким образом, морфологический анализ коры головного мозга у крыс, получавших сукцинат

цинка в дозе 100 мг/кг, в сравнении с животными интактной группы показал наличие токсических и дистрофических изменений в структурах головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Можно полагать, что снижение интенсивности флуоресценции кофермента NADH может свидетельствовать о подавлении метаболических процессов в клетках и тканях, а также развитии клеточной смерти. Развитие данного процесса приводит к гибели нейронов. При кратковременной ишемии клеток интенсивность флуоресценции NADH возрастает, однако в условиях хронического эксперимента наблюдается обратный эффект [11, 12].

При этом накопление сукцината цинка способствует повреждению нейронов в участках коры головного мозга у крыс. Избыток цинка концентрируется в митохондриях и приводит к их дисфункции и как следствие — нарушению процессов тканевого дыхания [13]. Сукцинат цинка может вызывать митохондриальную дисфункцию, а также спровоцировать деполяризацию митохондрий [3]. Наблюдается угнетение метаболизма тканей в исследуемых обла-

стях, что, согласно данным литературы [5, 14], может привести к возникновению необратимых патологических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано снижение интенсивности флуоресценции кофермента NADH, в то время как интенсивность флуоресценции кофермента FAD оставалась на том же уровне, что может свидетельствовать об инициации митохондриальной дисфункции и нарушении процессов оксигенации нейронов. Данные морфологического анализа демонстрируют токсическое воздействие сукцината цинка на структуры коры головного мозга.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке АО «Ретиноиды», а также РФФИ в рамках научного проекта № 18-02-00669.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lemire J, Mailloux R, Appanna VD. Zinc toxicity alters mitochondrial metabolism and leads to decreased ATP production in hepatocytes. *J Appl Toxicol* 2008; 28 (2): 175–82. DOI: 10.1002/jat.1263
2. Safonova OA, Popova TN, Slivkin AI et al. Effects of a preparation containing pantogam, succinic acid, and chitosan on activities of the glutathione system and NADPH-generating enzymes in rat tissues under conditions of cerebral ischemia/reperfusion. *Bull Exp Biol Med* 2015; 159 (2): 221–4. DOI: 10.1007/s10517-015-2927-4
3. Sensi SL, Paoletti P, Koh J-Y et al. The Neurophysiology and Pathology of Brain Zinc. *J Neurosci* 2011; 31 (45): 16076–85. DOI: 10.1523/jneurosci.3454-11.2011
4. Dufort S, Sancey L, Wenk C et al. Optical small animal imaging in the drug discovery process. *BBA Biomembranes* 2010; 1798 (12): 2266–73. DOI: 10.1016/j.bbamem.2010.03.016
5. Dunaev AV, Dremine VV, Zhrebtsov EA et al. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow. *Med Eng Phys* 2015; 37 (6): 574–83. DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.03.011
6. Environment Directorate OECD. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33 (1): 1–172.
7. Meyer O, Svendsen O. Animal Models in Pharmacology and Toxicology. In: *Handbook of laboratory animal science*, ed. Jann Hau, Gerald L. Van Hoosier Jr. 2nd ed. CRC Press 2003.
8. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates Sixth Edition. Academic press. 2007.
9. Hillman EMC, Chen BR, Bouchard MB et al. Optical Imaging and Microscopy of the Living Brain. 2013. DOI: 10.1364/fio.2012.fw5c.1
10. Pyavchenko GA, Shmarkova LI, Nozdin VI. Changes in the Number of Neurons in the Rat Motor Cortex and Movement Activity with Age. *Neurosci Behav Physiol* 2016; 46 (3): 270–73. DOI: 10.1007/s11055-016-0228-7
11. Menshanov PN, Bannova AV, Dygalo NN. Dexamethasone suppresses the locomotor response of neonatal rats to novel environment. *Behav Brain Res* 2014; 271: 43–50. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.05.053
12. Mironov SL, Richter DW. Oscillations and hypoxic changes of mitochondrial variables in neurons of the brainstem respiratory centre of mice. *J Physiol* 2001; 533 (1): 227–36. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0227b.x
13. Dineley KE, Richards LL, Votyakova TV, Reynolds IJ. Zinc causes loss of membrane potential and elevates reactive oxygen species in rat brain mitochondria. *Mitochondrion* 2005; 5 (1): 55–65. DOI: 10.1016/j.mito.2004.11.001
14. Mokry M, Gal P, Harakal'ová M et al. Experimental study on predicting skin flap necrosis by fluorescence in the FAD and NADH bands during surgery. *Photochem Photobiol* 2007; 83 (5): 1193–96. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00132.x

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пьявченко Геннадий Александрович, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); научный сотрудник АО «Ретиноиды». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Gennadii A. Piavchenko, Assistant Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Researcher, J.-s.c. “Retinoids”. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Алексеев Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5158-3424>

Серёгина Евгения Сергеевна, магистрант кафедры приборостроения, метрологии и сертификации ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-4040>

Стельмашук Ольга Андреевна, аспирант кафедры приборостроения, метрологии и сертификации ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4860-2938>

Жеребцов Евгений Андреевич, старший научный сотрудник Научно-технологического центра биомедицинской фотоники ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева»; научный сотрудник в Университете Оулу. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3635-1430>

Дунаев Андрей Валерьевич, ведущий научный сотрудник Научно-технологического центра биомедицинской фотоники ФГБОУ ВО «ОГУ им. И.С. Тургенева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6288>

Кузнецов Сергей Львович, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Aleksander G. Alekseev, Ph.D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Anatomy, Operative Surgeons and Disaster Medicine, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5158-3424>

Evgenia S. Seryogina, Master Student of the Instrumentation, Metrology and Certification Department, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-4040>

Olga A. Stelmashchuk, PhD Student of the Instrumentation, Metrology and Certification Department, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4860-2938>

Evgeny A. Zherebtsov, Researcher of Research & Development Center of Biomedical Photonics, Turgenev Orel State University; Postdoctoral Researcher, University of Oulu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3635-1430>

Andrey V. Dunaev, Leading Researcher of Research & Development Center of Biomedical Photonics, Turgenev Orel State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-6288>

Sergey L. Kuznetsov, Corresponding member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Анализ заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области за период с 2010 по 2017 год

Е.И. Лоскутникова¹, А.Ю. Гиль², И.Н. Алехин¹, Р.А. Хальфин²

¹ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер», г. Иркутск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

Аннотация

Цель. Проанализировать динамику заболеваемости острыми отравлениями этиловым спиртом и суррогатами алкоголя в Иркутской области за период с 2010 по 2017 г. с интерпретацией в контексте проводимой региональной и федеральной политики в сфере регулирования оборота спиртосодержащей продукции.

Материалы и методы. Проанализированы данные форм статистической отчетности №12–15 «Сведения о результатах токсикологического мониторинга» по Иркутской области за период с 2010 по 2017 г., данные Федеральной службы государственной статистики Росстат по заболеваемости острыми отравлениями химической этиологии, заболеваемости острыми отравлениями этиловым спиртом и суррогатами алкоголя. В работе применялся метод сравнительного анализа временных рядов заболеваемости, в том числе с разбивкой по полу, возрасту и социальному статусу пострадавших лиц, и метод картирования с последующей интерпретацией результатов в контексте проводимой политики в сфере регулирования оборота алкоголя.

Результаты. В Иркутской области сохраняется высокий уровень заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя с наблюдаемыми территориальными различиями внутри региона и положительной динамикой снижения заболеваемости в 2017 г. по сравнению с 2010 г. на 38,7%. В 2017 г. Иркутская область находилась на 9-м ранговом месте среди всех субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя. Отравления этанолом занимают ведущее место в структуре заболеваемости в сравнении с отравлениями другими спиртами. Среди всех отравившихся доля взрослого трудоспособного населения составила 89,1%, лиц мужского пола – 77% и безработного населения – 57,8%. Данные категории населения находятся под наиболее высоким риском заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя.

Закключение. Усиление контроля за незаконным оборотом этилового спирта и спиртосодержащей продукции, в особенности на территориях, расположенных вдоль федеральных трасс, представляется одной из наиболее эффективных мер, позволивших снизить заболеваемость острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя на территории Иркутской области за период с 2010 по 2017 г. на 38,7%. Для сохранения положительной динамики снижения заболеваемости и смертности от острых отравлений алкогольной этиологии, сохранения трудового потенциала населения Иркутской области необходимо дальнейшее внедрение мер профилактического характера на областном уровне.

Ключевые слова: отравления алкоголем, этанол, суррогатный алкоголь, анализ временных рядов, смертность, политика в сфере производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции.

Рубрики MeSH:

ЭТАНОЛ - ОТРАВЛЕНИЯ

АЛКОГОЛЬНАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ - ЭПИДЕМИОЛОГИЯ - СМЕРТНОСТЬ

ИРКУТСКАЯ ОБЛАСТЬ

Для цитирования: Лоскутникова Е.И., Гиль А.Ю., Алехин И.Н., Хальфин Р.А. Анализ заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области за период с 2010 по 2017 год. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 36–44. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.36-44

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Лоскутникова Екатерина Игоревна, врач клинко-диагностической лаборатории ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер»

Адрес: пер. Сударева, д. 6, г. Иркутск, 664022, Россия

Тел.: +7 (902) 543-55-11

E-mail: Ekaterina-Lsk@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 07.04.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Analysis of morbidity with poisonings with ethanol and surrogate alcohols in Irkutsk region between 2010 and 2017

Ekaterina I. Loskutnikova¹, Artem U. Gil², Igor N. Alekhin¹, Ruslan A. Khalfin²

¹*Irkutsk Regional Psychiatric and Neurological Dispensary, Irkutsk, Russia;*

²*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

Abstract

Aim. Poisonings with ethanol and surrogate alcohols are preventable causes of morbidity and mortality posing a serious threat to population health. The aim of the study was to analyze the dynamics of the incidence of acute poisoning with ethyl and surrogate alcohols in the Irkutsk region for the period from 2010 to 2017, and to discuss it in the context of the regional and federal policy aimed at regulation of the alcohol-containing products.

Materials and methods. The data of the statistical reporting form No. 12–15 “Information on the results of toxicological monitoring” in the Irkutsk region for the period from 2010 to 2017, the data of the Federal State Statistics Service RosStat on the incidence of acute chemical poisoning, and on incidence of acute poisoning with ethyl alcohol and surrogate alcohols were analyzed. Subsequent interpretation of the results in the context of the regional and federal alcohol control policy has been performed.

Results. In the Irkutsk region, during the analyzed period of time there was observed a high incidence of acute poisonings with ethanol and surrogate alcohols with territorial differences within the region, and with positive dynamics of reduction of incidence by 38.7% in 2017 in comparison to 2010. Poisonings with ethanol occupy a leading place in the structure of the incidence in comparison with poisoning with other alcohols. The Irkutsk region was ranked 9th among all other subjects of the Russian Federation in 2017 by level of morbidity with alcohol poisonings. Among all cases of poisonings the proportion of the adult working age population was 89.1%, males – 77%, and unemployed population – 57.8%, which suggests that these categories of population are under the highest risk of acute poisoning with ethanol and surrogate alcohols.

Conclusion. Strengthening control over the illegal distribution of ethyl alcohol and alcohol-containing products, especially in the territories situated along the Federal highways is seen as a priority area for action. Control of distribution of alcohols between 2010 and 2017 on the territory of the Irkutsk region allowed reducing incidence of poisonings by 38.7%. To maintain the positive dynamics of reducing morbidity and mortality from acute poisoning of alcohol etiology, to preserve the labor potential of the population of the Irkutsk region, it is necessary to further strengthen and reinforce control measures at the regional level.

Keywords: alcohol poisonings, ethanol, surrogate alcohol, time series analysis, mortality, policy in the field of production and turnover of ethyl alcohol, alcoholic and alcohol-containing products.

MeSH terms:

ETHANOL - POISONING

ALCOHOLIC INTOXICATION - EPIDEMIOLOGY - - MORTALITY

IRKUTSK REGION

For citation: Loskutnikova E.I., Gil A.U., Alekhin I.N., Khalfin R.A. Analysis of morbidity with poisonings with ethanol and surrogate alcohols in Irkutsk region between 2010 and 2017. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 36–44. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.36-44

CONTACT INFORMATION:

Ekaterina I. Loskutnikova, Physician, clinical diagnostic laboratory, Irkutsk Region Psychiatric and Neurological Dispensary

Address: 6 Sudareva st., Irkutsk, 664022, Russian Federation

Tel.: +7 (902) 543-55-11

E-mail: Ekaterina-Lsk@mail.ru

The article received: 07.04.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений:

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

СФО – Сибирский федеральный округ

Начиная с 90-х годов XX в. проблема отравлений этанолом и суррогатами алкоголя занимает одно из лидирующих мест среди причин заболеваемости и смертности населения Российской Федерации [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. около 3,3 млн смертей, или 5,9% всех случаев смерти в мире, были связаны с употреблением алкоголя [2]. Доля смертей среди трудоспособного населения РФ, связанных с опасным потреблением алкоголя (включая употребление суррогатного алкоголя), в разные годы составляла от 43 до 50% [3, 4]. На сегодняшний день смертность от внешних причин, в структуру которой входят указанные факторы, занимает 3-е ранговое место, уступая лишь смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологической патологии.

Для Иркутской области проблема отравлений алкоголем особенно актуальна, в том числе в связи с периодически возникающими вспышками массовых отравлений спиртосодержащими жидкостями [5–8]. Так, например, массовые отравления спиртосодержащими жидкостями в 2006 г. на территории Иркутской области привели к госпитализации 560 человек. По данным Министерства здравоохранения Иркутской области, больше всего пострадавших зарегистрировано в городах Усолье-Сибирском, Ангарске, Иркутске и в Усть-Ордынском Бурятском автономном округе. Согласно данным Министерства по чрезвычайным ситуациям, волна массовых отравлений спиртосодержащими жидкостями прокатилась в 2006 г. не только по Иркутской области, но и по целому ряду регионов России (15 регионов, включая Тверскую, Белгородскую, Курскую области и другие регионы). Причем Иркутская область занимала одно из первых мест по числу пострадавших. Данная волна отравлений, по мнению некоторых авторов, была связана с недостатками в организации регулирования оборота этилового спирта и алкогольных напитков [9]. А именно, на рубеже 2005 и 2006 гг. с опозданием напечатали новые акцизные марки на алкогольную продукцию. Это вызвало хаос и дезорганизацию алкогольного рынка и привело к резкому снижению доступности легальных алкогольных напитков. Как следствие, взамен легальному алкоголю на рынок вышло дополнительное количество токсичных суррогатов алкогольной продукции, в частности жидкостей бытовой химии, что способствовало росту потребления населением этих спиртосодержащих жидкостей взамен легальных алкогольных напитков. Последнее привело к вспышкам острых отравлений суррогатным алкоголем, увеличению заболе-

ваемости токсическими гепатитами и последующему росту смертей от болезней печени.

Второй наиболее значимый случай массового отравления спиртосодержащей продукцией произошел в Иркутской области в декабре 2016 г., когда 123 жителя города Иркутска, употребивших содержащее метанол косметическое средство для приема ванн «Боярышник», отравились, из них 78 человек погибли [7].

Стоит отметить, что проблема отравлений этанолом и суррогатами алкоголя актуальна не только для России, но и для других стран. Случаи массовых отравлений метанолом в литературе описаны в г. Пярну (Эстония) в 2001 г., в г. Бодрум (Турция) в 2011 г., в Чехии в 2012 г. и других городах и странах [10, 11].

На территории Иркутской области большая часть пациентов с отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя поступает в Токсикологический центр ОГАУЗ «Медсанчасть Иркутского авиационного производственного объединения» и в ОГБУЗ «Иркутский психоневрологический диспансер». На территориях муниципальных образований Иркутской области госпитализация пациентов с диагнозом по коду Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) T51 предполагает лечение в отделениях общего профиля.

Цель исследования: проанализировать динамику заболеваемости острыми отравлениями этиловым спиртом и суррогатами алкоголя в Иркутской области за период с 2010 по 2017 г. с обсуждением результатов в контексте проводимой региональной и федеральной политики в сфере регулирования оборота спиртосодержащей продукции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании проанализированы данные форм статистической отчетности №12–15 «Сведения о результатах токсикологического мониторинга» по Иркутской области за период с 2010 по 2017 г., данные Федеральной службы государственной статистики Росстат по заболеваемости острыми отравлениями химической этиологии, заболеваемости острыми отравлениями этиловым спиртом и суррогатами алкоголя. В работе применялся метод сравнительного анализа временных рядов и метод картирования с последующей интерпретацией результатов в контексте проводимой политики в сфере регулирования алкоголя. Показатели заболеваемости острыми алкогольными отравлениями также анализировались в зависимости от пола, возраста и социального статуса пострадавших лиц.

Таблица. Заболеваемость острыми отравлениями этанолом* и суррогатами алкоголя в Иркутской области, СФО и РФ в 2014 и 2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Table. Incidence of acute poisonings with ethanol and surrogate alcohols in the Irkutsk Region, Siberian Federal District and the Russian Federation in 2014 and 2017 (per 100 thousand population)

Год	Заболеваемость на 100 тыс. населения			Сравнение данных по Иркутской области с показателями РФ и СФО, %	
	РФ	СФО	Иркутская область	РФ	СФО
2014	33,6	71,2	79,7	+138	+12
2017	32,0	51,5	57,2	+79	+11

*Код диагноза по МКБ-10: T51 – токсическое действие алкоголя.

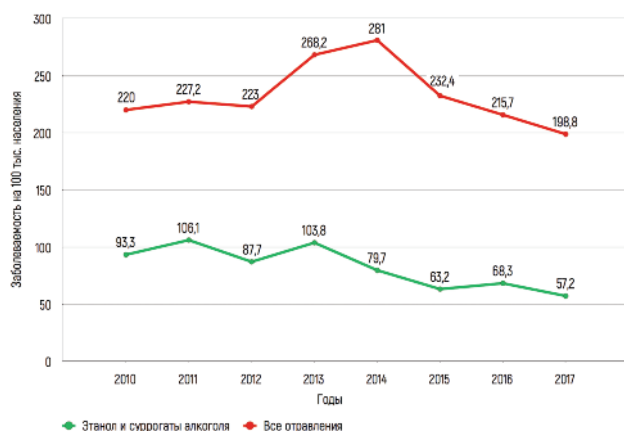


РИС. 1. Динамика заболеваемости острыми отравлениями химической этиологии, в том числе этанолом и суррогатами алкоголя, в Иркутской области в 2010–2017 гг. (на 100 тыс. населения).

FIGURE 1. Dynamics of the incidence of acute poisonings of chemical etiology, including poisonings with ethanol and surrogate alcohols, in the Irkutsk region in 2010–2017 (per 100 thousand population).



РИС. 2. Структура причин заболеваемости острыми отравлениями химической этиологии в Иркутской области в 2017 г. (%).

FIGURE 2. The structure of the causes of acute poisoning of chemical etiology in the Irkutsk region in 2017 (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период с 2010 по 2017 г. в Иркутской области наблюдалась тенденция к снижению показателя заболеваемости острыми отравлениями химической

этиологии, с кратковременным ростом заболеваемости в 2013 и 2014 гг. (рис. 1).

В структуре острых отравлений химической этиологии в 2017 г. первое место заняли отравления спиртосодержащей продукцией – 29,2% (рис. 2).

Несмотря на сохраняющийся высокий уровень заболеваемости острыми отравлениями этанолом и спиртосодержащей продукцией, Иркутская область к 2017 г. уменьшила разрыв по этому показателю в сравнении с Сибирским федеральным округом (СФО) и РФ в целом (см. таблицу). Если в 2014 г. заболеваемость острыми отравлениями в Иркутской области была выше, чем в целом по РФ, на 138% и выше, чем в СФО, на 12%, то уже в 2017 г. разрыв уменьшился до 79 и 11% соответственно.

Ранговое место Иркутской области в рейтинге по уровню заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в 2017 г. в сравнении с 2016 г. среди всех субъектов РФ опустилось на две позиции: с 7 до 9-го места. Сравнивая Иркутскую область с субъектами СФО, также отмечено улучшение ситуации: ранговое место опустилось на одну позицию: с 3-го в 2016 г. до 4-го в 2017 г.

Временные ряды показателя заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя за период с 2010 по 2017 г. свидетельствуют о более быстром темпе снижения заболеваемости в Иркутской области в сравнении с таковой в РФ. Однако в отличие от СФО и РФ данное снижение происходило с изначально более высокого уровня заболеваемости, не было линейным, характеризовалось серией флуктуаций с пиками заболеваемости в 2011, 2013 и 2016 гг. (рис. 3).

За период с 2010 по 2017 г. показатель заболеваемости острыми отравлениями химической этиологии снизился на 9,6%, с регистрируемым всплеском в 2013 и 2014 гг.: на 18 и 22% выше в сравнении с 2010 г. соответственно (см. рис. 1). Заболеваемость острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя за этот же период времени снизилась более значительно — на 38,7%. Это свидетельствует о значительном влиянии динамики частоты острых отравлений спиртосодержащими жидкостями на общую ситуацию по отравлениям химической этиологии в регионе, сложившуюся к 2017 г.

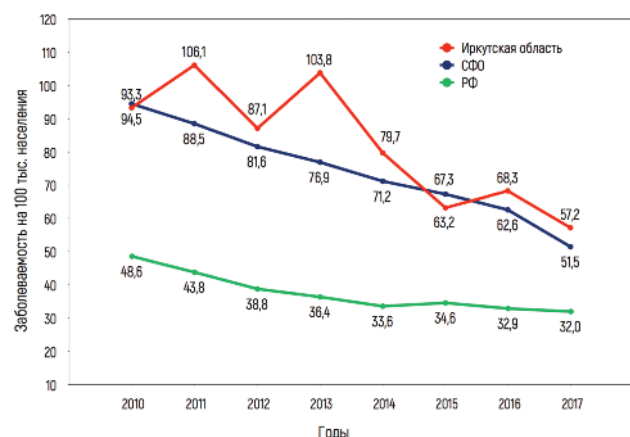


РИС. 3. Динамика заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области, СФО и РФ в 2010–2017 гг. (на 100 тыс. населения).

FIGURE 3. Dynamics of the incidence of acute poisonings with ethanol and surrogate alcohols in the Irkutsk region, Siberian Federal District and the Russian Federation in 2010–2017 (per 100 thousand population).

Подавляющее большинство отравлений этанолом и суррогатами алкоголя регистрируется среди взрослого населения — 89,1% (1246 случаев). На долю подростков приходится 3,6% (50 случаев), детей — 7,3% (102 случая).

В структуре заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области по полу преобладают отравления среди мужчин в соотношении 3,4:1 в сравнении с таковыми среди женщин. К 2017 г. показатель заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя у мужчин снизился на 36,4%, у женщин — на 42,1%. Среди общего числа отравившихся 57,8% составили безработные, они же преобладали среди отравившихся со смертельным исходом — 64,6%; аналогичные показатели для трудоспособного населения: 42,2 и 35,4% соответственно.

В структуре причин отравлений спиртосодержащей продукцией основную долю составили отравления этанолом — 49,4% и спиртом неуточненным — 48,1%. Отравления другими спиртами составили в 2017 г. незначительную долю: метанол — 2%, пропанол — 0,1%, другие спирты — 0,4%.

Картирование заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя на территории Иркутской области в 2017 г. демонстрирует географическую неоднородность по этому показателю (рис. 4). Сравнивая данные по муниципальным образованиям Иркутской области за период 2014–2017 гг., в которых ежегодно регистрируется максимальное число случаев отравлений этанолом и суррогатами алкоголя, можно сделать вывод о том, что в список наиболее неблагополучных входят: города — Усолье-Сибирское (109 случаев на 100 тыс.), Иркутск (79,0), Черемхово (62,5), Ангар-

ский городской округ (89,7), районы — Братский (128,7), Иркутский (59,5) и Усольский (59,3). Предполагается, что данный факт связан с достаточно большой численностью населения упомянутых городов (более 50 тыс.), расположением вблизи федеральной трассы М-53 и доступностью поставок суррогатного алкоголя.

Летальными исходами от отравлений химической этиологии на территории Иркутской области в 2017 г. завершилось на 5,2% случаев больше, чем в 2016 г. Динамика показателя смертности вследствие отравлений этанолом и суррогатами алкоголя имеет тенденцию к снижению: в 2017 г. по сравнению с 2016 г. этот показатель стал на 18,5% меньше. Основными причинами летальных исходов являлись отравления этанолом и его суррогатами (38,5% всех летальных случаев). Все случаи смертей от отравлений алкоголем зарегистрированы у взрослого населения старше 18 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о сохраняющемся в Иркутской области высоком уровне заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя. Значимость этой проблемы подтверждают и данные смертности: доля отравлений этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области составляет 1,3% от числа всех отравлений в РФ в 2017 г., при том, что численность населения Иркутской области составляет 1,6% от численности населения РФ. Отравления этанолом занимают ведущее место в структуре заболеваемости в сравнении с отравлениями другими спиртами. У значительной доли отравлений разновидность употребленного спирта остается неизвестной. Взрослое трудоспособное население, лица мужского пола и безработное население находятся под наиболее высоким риском заболеваемости острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя. Доля взрослого трудоспособного населения в структуре отравлений составила 89,1%, лиц мужского пола — 77% и безработного населения — 57,8% среди всех отравившихся.

Несмотря на сохраняющиеся высокие уровни заболеваемости алкогольными отравлениями, к 2017 г. Иркутская область снизила разрыв по этому показателю в сравнении с СФО и РФ в целом. Этому могли способствовать меры антиалкогольной политики, предпринятые в последние годы как на федеральном, так и на региональном уровнях [1, 12, 13]. Федеральные меры включали запрет на розничную продажу спиртосодержащей продукции с содержанием этилового спирта свыше 28% и стоимостью единицы этанола ниже, чем в легальных алкогольных напитках, введенный Роспотребнадзором после вспышки массового отравления суррогатным алкоголем в Иркутске в декабре 2016 г. Данный запрет

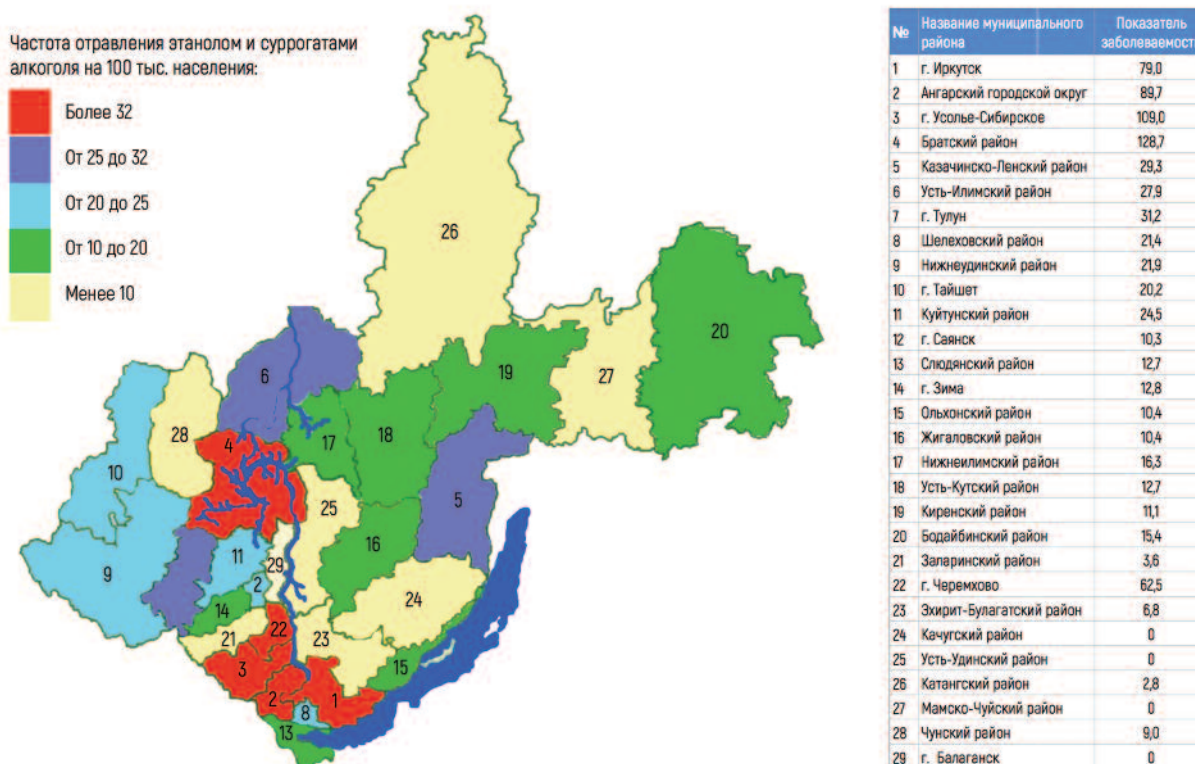


РИС. 4. Картография территории Иркутской области по уровню заболеваемости отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя в 2017 г. (на 100 тыс. населения).

FIGURE 4. Cartography of the Irkutsk region by level of incidence of acute poisonings with ethanol and surrogate alcohols in 2017, (per 100 thousand population).

позволил убрать с розничного рынка значительную часть дешевой суррогатной спиртосодержащей продукции с высокой концентрацией этилового спирта (в некоторых образцах до 95%) и предотвратить новые вспышки массовых отравлений спиртосодержащей продукцией, в которой высок риск подмены этилового спирта другими токсичными спиртами (например, метиловым спиртом) [7, 12]. Региональные меры заключались в усилении в последние годы контроля незаконного оборота спиртосодержащей продукции и нелегальных алкогольных напитков.

Выявленные внутри Иркутской области территориальные различия по заболеваемости острыми алкогольными отравлениями могут объясняться населенностью и географическими особенностями расположения городов области, в которых отмечается наиболее высокий уровень заболеваемости. Данные города по численности населения считаются наиболее крупными: г. Черемхово (51 тыс.), г. Ангарск (226 тыс.), г. Иркутск (623 тыс.), что обуславливает их лучшую оснащенность многопрофильными лечебными учреждениями. Это способствует своевременной и полной диагностике заболеваний, определению с помощью современных химико-токсикологических методов химических агентов, вызывающих отравление, и как следствие — установлению точного диагноза отравления. Сравнительно небольшое рас-

стояние до г. Иркутска, в котором находится химико-токсикологическая лаборатория ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер», позволяет своевременно и точно диагностировать вид отравления спиртосодержащей продукцией. Основная часть биоматериала с целью исследования для диагностики при отравлениях этанолом и суррогатами алкоголя в Иркутской области направляется в химико-токсикологическую лабораторию ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер», а с 2018 г. — в том числе в токсикологическое отделение ОГАУЗ «Медсанчасть Иркутского авиационного производственного объединения».

Все это способствует более полному учету случаев алкогольных отравлений, что, соответственно, приводит к увеличению показателя заболеваемости в перечисленных городах Иркутской области.

Также необходимо отметить, что перечисленные и некоторые другие города Иркутской области находятся в зоне федеральных транспортных развязок, что означает более высокий трафик поставок спиртосодержащей продукции. По транспортной доступности следует выделить 5 городов, в которых также наблюдаются высокие показатели заболеваемости по коду МКБ-10 T51: Братск, Усолье-Сибирское, Ангарск, Иркутск, Черемхово. Указанные города нахо-

дятся по направлению одной федеральной трассы М-53, за исключением Братска, который расположен на региональной ветке федеральной трассы.

Существует необходимость проведения дополнительного комплексного исследования, которое позволит более точно выявить причины территориальных различий в уровнях заболеваемости алкогольными отравлениями. Данное исследование также необходимо для оптимизации маршрутизации пациентов с острыми алкогольными отравлениями, совершенствования регистрации случаев отравлений этанолом и суррогатами алкоголя и их более точного статистического учета на всех территориях Иркутской области. Отдельного изучения требует возможность выявления алкогольных отравлений при острых соматических заболеваниях, спровоцированных приемом этанола и спиртосодержащей продукции, которые на данный момент не попадают в государственную статистику учета заболеваемости алкогольными отравлениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ динамики заболеваемости алкогольными отравлениями по территориям и муниципальным образованиям Иркутской области показывает неоднородность заболеваемости по коду МКБ-10 T51, обусловленную географической протяженностью территорий, различной транспортной доступностью,

высоким уровнем безработицы в муниципальных образованиях, удаленных от административного центра. На протяжении периода 2014–2017 гг. регистрируемая заболеваемость острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя является наибольшей в городах, расположенных вдоль федеральных трасс.

Контроль и запретительные меры продажи алкоголя с содержанием этилового спирта выше 28% и стоимостью единицы этанола ниже, чем в легальных алкогольных напитках, позволили снизить заболеваемость острыми отравлениями этанолом и суррогатами алкоголя на 38,7%.

Для сохранения положительной динамики снижения заболеваемости и смертности от острых отравлений алкогольной этиологии, сохранения трудового потенциала населения Иркутской области необходимо дальнейшее расширение мер предупредительного характера на уровне Иркутской области. Такие меры должны включать усиление контроля за незаконным оборотом этилового спирта и спиртосодержащей продукции, в особенности на территориях, расположенных вдоль федеральных трасс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012–2020. Geneva 2012; 83. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/178163/E96726.pdf, free (accessed 05.02.2019).
- Leon D, Saburova L, Tomkins S et al. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study. *Lancet* 2007; 369 (9578): 2001–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60941-6
- Немцов А.В. Алкогольная история России: Новейший период. М.: Либроком, 2009.
- Zaridze D, Lewington S, Boroda A et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1465–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62247-3
- Зобнин Ю.В., Провадо И.П., Пешков Д.М. и др. К вопросу о массовом отравлении содержащими алкоголь жидкостями, осложненном токсическим поражением печени. *Сибирский мед. журн. (Иркутск)*. 2006; 8: 73–6.
- Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области. Анализ динамики бытовых отравлений в Иркутской области, в том числе алкоголем и наркотиками, со смертельным исходом. Информационно-аналитический бюллетень за 2016 год. Иркутск, 2017. <https://gym44irk.ru/images/documents/Zdorovje/1.3-Analiz.pdf>
- World Health Organization. European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012–2020. Geneva 2012; 83. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/178163/E96726.pdf, free (accessed 05.02.2019).
- Leon D, Saburova L, Tomkins S et al. Hazardous alcohol drinking and premature mortality in Russia: a population based case-control study. *Lancet* 2007; 369 (9578): 2001–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60941-6
- Nemtsov A.V. Alkogol'naya istoria Rossii: Noveyshii period / Alcoholic history of Russia: The newest period. Moscow: Librokom, 2009 [in Russian]
- Zaridze D, Lewington S, Boroda A et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151,000 adults. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1465–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62247-3
- Zobnin Y.V., Provado I.P., Peshkov D.M. et al. K voprosu o massovom otravlenii soderzhashimi alkohol zhidkostyami, oslozhnenom toksicheskim porazheniem pecheni / On the issue of mass poisoning with liquids containing alcohol, complicated by toxic liver damage. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2006; 8: 73–6 [in Russian].
- Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka po Irkutskoj oblasti. Analiz dinamiki bytovykh otravlenij v Irkutskoj oblasti, v tom chisle alkogolem i narkotikami, so smertel'nym iskhodom. Informacionno-analiticheskij byulleten' za 2016 god. / Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Irkutsk Region. Analysis of the dynamics of household poisoning in the Irkutsk region, including alcohol and drugs, with a fatal outcome. Information and analytical newsletter for 2017. <https://gym44irk.ru/images/documents/Zdorovje/1.3-Analiz.pdf>. [in Russian]

7. Зобнин Ю.В., Выговский Е.Л., Дегтярева М.А. и др. Массовое отравление метиловым спиртом в Иркутске в декабре 2016 года. Сибирский мед. журн. (Иркутск). 2017; 3: 29–36.
8. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области. Анализ динамики бытовых отравлений в Иркутской области, в том числе алкоголем и наркотиками, со смертельным исходом. Информационно-аналитический бюллетень за 2017 год. Иркутск. 2018; 27.
9. Шелыгин К.В., Немцов А.В. Антиалкогольные законы 2005 г. и динамика смертности от отравлений алкоголем в Российской Федерации. XVI съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23–26 сентября 2015 г., г. Казань. Тезисы. Под общ. ред. Н.Г.Незванова. СПб.: АльтаАстра, 2015; 443. https://psychiatr.ru/download/2292?view=1&name=XVI-ROP-2015_abstr+%282%29.pdf
10. Попова Е.А., Любченко А.А., Шиврина Т.Г. Случай массового отравления метиловым спиртом в г. Красноярске. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реабилитации до наркологической реабилитации». Санкт-Петербург: 31 мая – 1 июня, 2016. Под ред. А.Н.Лодягина, А.Г.Софронова. СПб.: АльтаАстра, 2016; 68.
11. Paasma R. Clinical study of methanol poisoning: handling large outbreaks, treatment with antidotes, and long-term outcomes. Dissertation is accepted for the commencement of the degree of Doctor of Philosophy (Medicine). Tartu: University of Tartu Press. 2013; 68. <https://pdfs.semanticscholar.org/d847/aafel1a4ca589c8e9876a390840e44f8edec.pdf>
12. Gil A, Khalifin R, Ilchenko I et al. Availability of non beverage alcohols in 50 Russian cities in 2015–2017. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. Elsevier Masson 2018; 66: S356. DOI: 10.1016/j.respe.2018.05.325
13. Neufeld M, Rehm J. Effectiveness of policy changes to reduce harm from unrecorded alcohol in Russia between 2005 and now. Int J Drug Policy 2018; 51: 1–9. DOI: 10.1016/j.drugpo.2017.09.006
7. Zobnin Y.V., Vigovsky E.L., Degtyareva M.A. et al. Massovoe otravlenie metilovim spirtom v Irkutske v dekabre 2016 goda. Sibirskii medicinskii zhurnal (Irkutsk) / Mass poisoning with methyl alcohol in Irkutsk in December 2016. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2017; 3: 29–36 [in Russian].
8. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka po Irkutskoj oblasti. Analiz dinamiki bytovykh otravlenij v Irkutskoj oblasti, v tom chisle alkogolem i narkotikami, so smertel'nym iskhodom. Informacionno-analiticheskij byulleten' za 2017 god / Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Irkutsk Region. Analysis of the dynamics of household poisoning in the Irkutsk region, including alcohol and drugs, with a fatal outcome. Information and analytical newsletter for 2017. Irkutsk. 2018; 27 [in Russian].
9. Shelygin K.V., Nemcov A.V. Antialkolog'nye zakony 2005 g. i dinamika smertnosti ot otravlenij alkogolem v Rossijskoj Federacii. XVI s"ezd psihiatrov Rossii. Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem "Psihiatriya na etapah reform: problemy i perspektivy", 23–26 sentyabrya 2015 goda, g. Kazan'. Tezisy. Pod obsh. red. N.G.Neznanova / Anti-alcohol laws of 2005 and the dynamics of mortality from alcohol poisoning in the Russian Federation. XVI congress of psychiatrists of Russia. All-Russian scientific-practical conference with international participation "Psychiatry at the stages of reform: problems and prospects", September 23–26, 2015, Kazan book of abstracts / Edited by N.G.Neznanov. Saint Petersburg: Al'taAstra, 2015; 443. https://psychiatr.ru/download/2292?view=1&name=XVI-ROP-2015_abstr+%282%29.pdf [in Russian]
10. Popova E.A., Lyubchenko A.A., SHivrina T.G. Sluchaj massovogo otravleniya metilovym spirtom v g. Krasnoyarske. Sbornik tezisev Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Problemy narkologicheskoy toksikologii: ot toksikologicheskoy reanimacii do narkologicheskoy rehabilitacii". Sankt-Peterburg. 31 maya – 1 iyunya, 2016. Pod red. A.N.Lodyagina, A.G.Sofronova / The case of mass methyl alcohol poisoning in Krasnoyarsk. Collection of abstracts of the Russian scientific-practical conference "Problems of drug toxicology: from toxicological resuscitation to drug rehabilitation." St. Petersburg. May 31 – June 1, 2016. Ed. A.N.Lodyagina, A.G.Sofronova. Saint Petersburg: Al'taAstra, 2016; 68 [in Russian].
11. Paasma R. Clinical study of methanol poisoning: handling large outbreaks, treatment with antidotes, and long-term outcomes. Dissertation is accepted for the commencement of the degree of Doctor of Philosophy (Medicine). Tartu: University of Tartu Press. 2013; 68. <https://pdfs.semanticscholar.org/d847/aafel1a4ca589c8e9876a390840e44f8edec.pdf>
12. Gil A, Khalifin R, Ilchenko I et al. Availability of non beverage alcohols in 50 Russian cities in 2015–2017. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. Elsevier Masson 2018; 66: S356. DOI: 10.1016/j.respe.2018.05.325
13. Neufeld M, Rehm J. Effectiveness of policy changes to reduce harm from unrecorded alcohol in Russia between 2005 and now. Int J Drug Policy 2018; 1: 1–9. DOI: 10.1016/j.drugpo.2017.09.006

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лоскутникова Екатерина Игоревна, врач клинико-диагностической лаборатории ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0593-929>

Гиль Артем Юрьевич, канд. мед. наук, профессор Высшей школы управления здравоохранением, директор Департамента общественного здоровья Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-5380>

Ekaterina I. Loskutnikova, Physician, clinical diagnostic laboratory, Irkutsk Region Psychiatric and Neurological Dispensary. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0593-929>

Artem U. Gil, Ph.D. in Medicine, Professor of the Higher school of health administration, Director of the Department of Public Health of the Institute of Leadership and Healthcare Management, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0548-5380>

Алехин Игорь Николаевич, главный врач ОГБУЗ «Иркутский областной психоневрологический диспансер». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-169X>

Хальфин Руслан Альбертович, д-р мед. наук, профессор, директор Высшей школы управления здравоохранением Института лидерства и управления здравоохранением ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9826>

Igor N. Alekhin, Chief physician, Irkutsk Region Psychiatric and Neurological Dispensary. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-169X>

Ruslan A. Khalfin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Higher school of health administration of the Institute of leadership and healthcare management, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7406-9826>

Анализ программ обеспечения активного долголетия лиц старших возрастных групп в Московском регионе

Н.И. Бурдаев, С.Г. Сбоева, С.А. Кривошеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить нестационарные и полустационарные формы оздоровительных услуг территориальных центров социального обеспечения (ТЦСО) и определить удовлетворенность их качеством.

Материалы и методы. Проанализированы отчеты деятельности ТЦСО за 2017 г., проекты по обеспечению здорового долголетия; проведен анкетированный опрос 210 респондентов (средний возраст – 71 год) – участников проекта «Московское долголетие» об удовлетворенности предоставления оздоровительных услуг ТЦСО. Статистический анализ включал изучение абсолютных и относительных величин полученных показателей.

Результаты. Анализ деятельности 6 организаций ТЦСО г. Москвы выявил реализацию ими всех федеральных и региональных программ, а также двумя из них – местных проектов по стимулированию активного долголетия. В числе опрошенных участников проекта «Московское долголетие» преобладали женщины (68%) и лица с высшим образованием (48%). Частота хронических заболеваний и обращаемость за медицинской помощью увеличивалась с возрастом опрошенных. Средние затраты на приобретение лекарств составляли до 25% от месячной пенсии. Услугами отделений ТЦСО в течение 1–3 лет пользовались 54% респондентов. Анализ удовлетворенности качеством социально-оздоровительных услуг показал высокие результаты (4,7–4,9 балла из 5 возможных) для критериев «Доброжелательность и компетентность работников», «Организация образовательной, физической, досуговой и социально-культурной активности». Средние значения (4,5–4,6 балла) получены для критериев «Открытость и доступность информации о предоставляемых услугах» и «Комфортность условий предоставления услуг». Самое низкое количество баллов – 4,2 – получено по критерию «Организация медицинской и фармацевтической помощи».

Выводы. Организации ТЦСО г. Москвы реализуют помимо федеральных и региональных программ также местные проекты по стимулированию активного долголетия. Большинство респондентов пользуются услугами ТЦСО более 1 года и положительно оценивают их деятельность, но считают целесообразным увеличение полустационарных и нестационарных баз ТЦСО, создание условий для оказания медицинской и лекарственной помощи.

Ключевые слова: пожилые, проект «Московское долголетие», социально-оздоровительные услуги, территориальные центры социального обеспечения, анкетированный опрос, анализ удовлетворенности.

Рубрики MeSH:

ПОЖИЛЫЕ - СТАТИСТИКА

СОЦИАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЛУЖБЫ - СТАТИСТИКА

ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СЛУЖБЫ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ - ОРГАНИЗАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ - - СТАТИСТИКА

МЕДИЦИНСКИЕ ПРОГРАММЫ РЕГИОНАЛЬНЫЕ - СТАНДАРТЫ

ЗДОРОВОЕ СТАРЕНИЕ

ОПРОСЫ И АНКЕТИРОВАНИЕ

БОЛЬНОГО УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ

МОСКВА

Для цитирования: Бурдаев Н.И., Сбоева С.Г., Кривошеев С.А. Анализ программ обеспечения активного долголетия лиц старших возрастных групп в Московском регионе. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 45–53. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.45-53

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Бурдаев Николай Игоревич, аспирант кафедры организации и экономики фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 104-98-12

E-mail: burd.mobile@gmail.com

Статья поступила в редакцию: 10.04.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

Analysis of programs for ensuring active longevity of persons of older age groups in the Moscow region

Nikolay I. Burdaev, Sanna G. Sboeva, Sergey A. Krivosheev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study non-stationary and semi-stationary forms of health-improving services of multifunctional regional social welfare centers and determine satisfaction with their quality.

Material and methods. The annual reports of state budgetary institutions of Territorial Centers for Social Welfare for 2017, projects to ensure healthy longevity. A survey of 210 respondents was conducted (average age – 71 years) of the participants in the Moscow Longevity project about satisfaction with the provision of recreational services of Territorial Centers for Social Welfare. Statistical analysis included the study of the absolute and relative values of the indicators obtained.

Results. An analysis of the activities of 6 organizations of the Moscow Territorial Centers for Social Welfare revealed the implementation of all federal and regional programs, as well as two of them – local projects to stimulate active longevity. Women (68%) and persons with a higher education (48%) prevailed among the surveyed participants in the Moscow Longevity project. The frequency of chronic diseases and the attendance of medical care increased with age of the respondents. The average cost of purchasing drugs amounted to 25% of the monthly pension. Within one to three years, 54% of respondents used the services of Territorial Centers for Social Welfare. The analysis of satisfaction with the quality of social and health services showed high rates (4.7–4.9 points out of 5) for the criteria “Goodwill and competence of employees”, “Organization of educational, physical, leisure and social and cultural activity”. Average values (4.5–4.6 points) were obtained for the criteria “Openness and availability of information about the services provided” and “Comfort of conditions for the provision of services”. The lowest number of points – 4.2 – was obtained according to the criterion “Organization of medical and pharmaceutical care”.

Conclusions. In addition to federal and regional programs, organizations of the Moscow Territorial Centers for Social Welfare also implement local projects to stimulate active longevity. The majority of respondents use the services of Territorial Centers for Social Welfare for more than one year and positively evaluate their activities, but consider it expedient to increase the semi-stationary and non-stationary bases of the Territorial Centers for Social Welfare, create conditions for the provision of medical and medicinal care.

Keywords: elderly, project “Moscow Longevity”, social and health services, territorial social welfare centers, questionnaire survey, satisfaction analysis.

MeSH terms:

AGED - STATISTICS

SOCIAL WELFARE - STATISTICS

COMMUNITY HEALTH SERVICES - ORGANIZATION AND ADMINISTRATION - - STATISTICS

REGIONAL MEDICAL PROGRAMS - STANDARDS

HEALTHY AGING

SURVEYS AND QUESTIONNAIRES

PATIENT SATISFACTION

MOSCOW

For citation: Burdaev N.I., Sboeva S.G., Krivosheev S.A. Analysis of programs for ensuring active longevity of persons of older age groups in the Moscow region. *Sechenov Medical Journal*. 2019; 10 (2): 45–53. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.45-53

CONTACT INFORMATION:

Nikolay I. Burdaev, Postgraduate at the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (916) 104-98-12

E-mail: burd.mobile@gmail.com

The article received: 10.04.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений:

ОСКАД – Отделение социальных коммуникаций и активного долголетия

ТЦСО – Территориальный центр социального обслуживания

В Российской Федерации и во многих странах Европейского региона наблюдаются высокий уровень демографического старения, увеличение числа лиц пожилого возраста. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики, на начало 2018 г. численность лиц старше трудоспособного возраста в РФ превысила 36 млн, что составляет 25% от общей численности населения [1].

Лица старших возрастных групп в 2–4 раза чаще обращаются к специалистам для получения медицинской, социальной и психологической помощи по сравнению с лицами трудоспособного возраста. Основными медико-биологическими проблемами пожилых людей считаются: полиморбидность, полипрагмазия, измененные фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств [2]. В среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается 4–5 различных хронических заболеваний [3, 4].

Большинство специалистов, такие как О.Н. Ткачева и соавт. (2015 г.) [5], О.И. Гроховская и соавт. (2009 г.) [6], И.С. Романычев (2006 г.) [7], считают одним из важных направлений в решении проблемы достижения активного долголетия улучшение уровня физического здоровья пожилых через полустационарную и нестационарную дневную форму медико-социального обслуживания.

Привлечение к участию в оздоровительных проектах лиц старших возрастных групп создает условия для самореализации в разных видах деятельности – трудовой, образовательной, культурной.

Для достижения активного долголетия возникает острая необходимость во введении инновационных геронтологических технологий. Обзор научных публикаций выявил ограниченное количество исследований по медико-социальным формам обслуживания пожилых, способствующих росту продолжительности жизни и качеству предоставляемых оздоровительных услуг.

Проведением оценки качества предоставляемых услуг медико-социальных учреждений лицам старших возрастных групп занимались ряд авторов: Е.И. Нефедьева, С.И. Кудрявцев (2017 г.) [8], И.С. Авджаева, С.Э. Лиджи-Горяева (2016 г.) [9], О.Н. Старцева (2015 г.) [10]. Однако большая часть работ посвящена стационарным учреждениям: домам-интернатам, геронтологическим и геронтологическим центрам.

Вопросы предоставления услуг нестационарными и полустационарными отделами центров социального обеспечения рассмотрены в работах И.С. Авджаевой и соавт. (2016 г.) [9], И.А. Логиновой (2016 г.) [11], И.С. Романычева (2006 г.) [7], О.А. Парфеновой (2016 г.) [12]. Однако в проведен-

ных исследованиях не рассматривались программы по стимулированию активного долголетия лиц старших возрастных групп. В связи с этим анализ геронтологических технологий стимулирования долголетия пожилых людей является актуальным направлением для исследований.

Цель исследования: изучить нестационарные и полустационарные формы оздоровительных услуг отделений территориальных центров социального обслуживания (ТЦСО) и определить удовлетворенность их качеством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы методом контент-анализа данные государственной демографической статистики за 2015–2017 гг., ежегодные отчеты деятельности государственных бюджетных учреждений ТЦСО за 2017 г., проекты по обеспечению здорового долголетия.

Выбор объектов исследования проведен на основе анализа деятельности ТЦСО и независимой оценки работы 70 организаций нестационарной и полустационарной форм обслуживания Общественным советом при Департаменте труда и социальной защиты населения г. Москвы в 2017 г. [13].

Для оценки удовлетворенности оказания социально-оздоровительных услуг по обеспечению благоприятной среды, адекватной возрасту, состоянию здоровья (физического, психологического и социального), опрошены 210 участников проекта «Московское долголетие» – 67 мужчин и 143 женщины в возрасте 60 лет и старше (средний возраст 71 год). Опрос проводился в ноябре 2018 – феврале 2019 г. методом основного массива в ТЦСО Таганский, филиал Хамовники.

Анкетирование проводилось по специально нами разработанной анкете, включавшей следующие блоки: демографические показатели участников, информированность о деятельности ТЦСО, состояние здоровья участников, образовательная и рабочая активность, физическая активность и здоровое долголетие, досуговая и социально-культурная активность, социальный портрет потребителя оздоровительных услуг, удовлетворенность качеством услуг.

Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Статистическая обработка производилась с помощью программы Excel (Microsoft, США). Для сравнения частот изученных признаков использовался критерий χ^2 ; критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Таблица 1. Рейтинг работы организаций полустационарной формы обслуживания г. Москвы в 2017 г.***Table 1. Rating of organizations of a semi-stationary service form in Moscow in 2017**

Место в рейтинге	Наименование организации ГБУ ТЦСО	Количество филиалов	Административный округ	Численность населения районов, обслуживаемых ТЦСО, человек	Рейтинг, баллы
1	«Фили-Давыдково»	2	Западный	319 662	32,96
7	«Восточное Измайлово»	4	Восточный	448 599	32,86
9	«Таганский»	3	Центральный	315 935	32,78
11	«Марьино»	3	Юго-Восточный	458 218	32,73
16	«Беговой»	4	Северный	311 725	32,63
25	«Кузьминки»	3	Юго-Восточный	447 705	32,25

*Данные Департамента труда и социальной защиты населения г. Москвы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных государственной демографической статистики, нестационарных и полустационарных форм оздоровительных услуг ТЦСО за 2017 г.

По данным статистики средняя продолжительность жизни в РФ в 2017 г. составила 72,7 года. У мужчин этот показатель составил 67,5 года, у женщин — 77,6 [14]. Средняя ожидаемая продолжительность жизни в столице выше, чем в большинстве других регионов, — 77,8 года, за последние 8 лет прирост составил 3,7 года [15].

По результатам оценки деятельности ТЦСО из топ-25 отобраны 6 организаций, имеющих 19 филиалов и представляющих несколько административно-территориальных округов города. Общее число рейтинговых баллов составило от 32,25 до 32,96 из 35 максимально возможных. Размах рейтинговых баллов составил 0,71 (табл. 1).

Принимая во внимание, что численность жителей пожилого возраста в Москве составляет 27,2% от общей численности населения [16], в каждом административном округе потенциальное число возможных участников программ по стимулированию активного долголетия составило от 83 тыс. и больше.

Все представленные ТЦСО являются многофункциональными центрами, в которых созданы отделения полустационарного и нестационарного типа, оказывающие полный спектр разносторонних типов социально-оздоровительных услуг пожилым людям в отделениях социального обслуживания на дому, отделениях срочного социального обслуживания, отделениях дневного пребывания со стационаром, а также отделениях социальных коммуникаций и активного долголетия (ОСКАД). В ОСКАД осуществляются привлечение пожилых к трудовой активности на добровольной основе, повышение их физической и образовательной активности, получение ими новых профессиональных знаний, проведение оздоровительных мероприятий, организация досуга.

Анализ деятельности ОСКАД выбранных для исследования ТЦСО показал, что во всех отделениях осуществляется реализация федерального проекта «Университет третьего возраста» и региональных

проектов: «Московское долголетие», «Серебряный университет», «Лучшая половина жизни» и «Добрый автобус». Дополнительно к этому ТЦСО «Фили-Давыдково» принимает участие в проекте «Активное долголетие», а ТЦСО «Таганский» реализует собственный проект «Таганский университет социальной адаптации».

Оценка удовлетворенности оказания социально-оздоровительных услуг

Демографические показатели участников. Средний возраст участников опроса составил 71 год; 48% респондентов были в возрасте 60–69 лет, 37% — 70–79 лет и 15% — 80 лет и старше. Установлено, что среди опрошенных преобладают женщины — 68%. Почти 1/2 участников опроса — 48% — пожилые с высшим образованием, работавшие в государственных и коммерческих организациях; со средним специальным образованием — 35%, со средним — 17% опрошенных. Ветеранами труда являлись 37% респондентов, ветеранами Великой Отечественной войны — 3%.

После выхода на пенсию для получения дополнительного заработка работают 21% опрошенных. Средняя пенсия респондентов составила 15 500 руб., при этом 33% отмечают необходимость переориентации на новые знания и обучение с целью продолжения трудовой деятельности.

Информированность о деятельности ТЦСО. Более 1/2 респондентов в течение нескольких лет пользуются услугами отделений ТЦСО: больше 1 года — 28%, больше 3 лет — 20%, больше 5 лет — 6%. В связи с введением в 2018 г. проекта «Московское долголетие» число участников до 1 года составило 46%. Как отмечают 39% респондентов, средства массовой информации недостаточно освещали деятельность ТЦСО, поэтому ознакомление с проектом «Московское долголетие» у большинства людей имело случайный характер (от знакомых, социальных работников и др.). Широкое оповещение о проекте, по мнению опрошенных, привлечет пожилых граждан к участию, поскольку многие из них нуждаются в медико-социальных услугах. Между тем 1/2 (53%) опрошенных отмечают малочисленность баз проекта, большие затраты времени и труда

Таблица 2. Частота обращения лиц старших возрастных групп в медицинские учреждения
Table 2. Treatment frequency of senior citizens in medical institutions

Показатель частоты обращения	Частота обращения лиц пожилого возраста в зависимости от возрастной категории, n (%)			Величина <i>p</i>
	60–69 лет	70–79 лет	80 лет и старше	
	n=101	n=78	n=31	
Один раз в год	49 (48%)	12 (16%)	4 (12%)	<0,01
Один раз в полгода	28 (28%)	17 (22%)	4 (12%)	
1–2 раза в 3 мес	6 (6%)	18 (23%)	9 (30%)	
Один раз и более в месяц	18 (18%)	31 (39%)	14 (46%)	

Таблица 3. Среднемесячные затраты на лекарства
Table 3. Average monthly drug costs

Затраты на лекарства в месяц, руб.	Доля респондентов, %
До 1500	10
1500–3000	28
3000–5000	54
5000–8000	8

на проезд до места назначения. Некоторые респонденты (48%) считают целесообразным воссоздание отделений дневного пребывания при ТЦСО, «дед-садов» по модели детского сада — для облегчения и улучшения качества жизни пожилых.

Состояние здоровья участников. Выявлено, что в структуре общей заболеваемости участников проекта преобладают болезни системы кровообращения (63%), мочеполовой системы (39%) и органов пищеварения (36%).

В результате анализа полученных данных установлены статистически значимые отличия частоты обращения к врачам в зависимости от возраста пожилых ($p < 0,01$). В возрастной группе 60–69 лет — 1/2 (48%) респондентов обращаются к медицинским специалистам 1 раз в год, в то время как в возрастной группе 80 лет и старше 1/2 (46%) опрошенных посещают медицинские организации не реже 1 раза в месяц (табл. 2).

К основным причинам обращений к медицинским специалистам относятся обострения хронических заболеваний и коррекция лечения, получение медикаментов по льготным рецептам, диспансерное наблюдение в плановом порядке.

Средние затраты респондентов в месяц на приобретение лекарств составляют 18–25% от их месячной пенсии (табл. 3). Многие опрошенные (73%) пользуются в основном отечественными лекарствами-генериками. Не все назначения врача выполняются в связи с высокой стоимостью лекарственных препаратов, поэтому 31% респондентов предпочитают использовать народные средства для лечения аритмии, гипертонии, гастрита и некоторых других заболеваний.

Образовательная и рабочая активность. Участники проекта отмечают разнообразие образовательных программ на базе Московского Серебряного

университета. Эти программы направлены как на творческое развитие и приобретение новых знаний, так и на освоение новых профессиональных навыков и переподготовку по специализации. В связи с тем, что большая часть респондентов обладают высшим образованием, для них наиболее востребованными являются факультеты по репетиторству (30%), тьюторской деятельности (26%), экскурсоведению (12%). Участие в программах по профессиональной трудовой переориентации, по мнению 8% опрошенных, позволило им продолжить трудовую и социальную активность.

Физическая активность и здоровое долголетие.

Респонденты считают, что физическая активность и здоровый образ жизни — это важные составляющие проекта «Московское долголетие». Они отмечают широкий спектр оздоровительных мероприятий в спортивных залах на базе ТЦСО, а также на различных площадках привлеченных организаций. Наибольшей популярностью среди респондентов пользуются лечебная физкультура (68%), общая физическая подготовка (56%), гимнастика цигун (30%) и йога (21%). Также они отмечают, что значительное внимание уделяется рациональному питанию. Вместе с тем 62% считают, что не уделяется достаточного внимания медицинской и фармацевтической тематике: информированию по применению и хранению лекарственных препаратов (42%); оказанию помощи при развитии побочных эффектов лекарственной терапии, лекарственной и пищевой аллергии; возможностям разумного самолечения (36%); наглядной информации об оказании первой помощи при головокружении, травмах.

Досуговая и социально-культурная активность.

Важной составляющей досуговой и социокультурной деятельности в проекте «Московское долголетие», по мнению 72% респондентов, являются улучшение мо-

Таблица 4. Оценка удовлетворенности качеством предоставляемых оздоровительных услуг
Table 4. Assessment of satisfaction with the quality of provided social and health services

Критерии	Среднее значение оценок по шкале от 1 до 5, баллы
	Среднее $\pm$ ошибка среднего
1. Открытость и доступность информации о предоставляемых услугах	4,51 $\pm$ 0,12
2. Комфортность условий предоставления услуг	4,63 $\pm$ 0,14
3. Доброжелательность и компетентность работников	4,83 $\pm$ 0,13
4. Организация медицинской и фармацевтической помощи	4,23 $\pm$ 0,11
5. Организация образовательной активности	4,70 $\pm$ 0,12
6. Организация физической активности	4,91 $\pm$ 0,06
7. Организация досуговой и социально-культурной активности	4,90 $\pm$ 0,07

рального и психологического состояния пожилого человека, его социальная интеграция в общественную деятельность, связанная с различными сферами. Респонденты отмечают широкий спектр направлений, предоставляемых ТЦСО: музыкальное, литературное, хореографическое, изобразительное, декоративно-прикладное, театральное, экскурсионное.

Большая часть респондентов – 86% – отмечают, что проведение социокультурной реабилитации меняет их отношение к своему старению, повышает самооценку и социализацию, улучшает самочувствие, уменьшает проявление конфликта с социумом, придает удовлетворенность своей жизнью.

Социальный портрет потребителя оздоровительных услуг. Социальный портрет потребителя услуг ТЦСО выглядит следующим образом: это женщины от 60 до 75 лет и мужчины от 70 до 80 лет. Преобладают пожилые с высшим образованием. Затраты на лекарства в месяц в среднем составляют 3500 руб. Пожилые люди вне зависимости от пола осваивают интересные образовательные программы в Серебряном университете. Для продолжения трудовой деятельности 45% женщин предпочитают посещать курсы переподготовки по имеющимся специализациям, в то время как 40% мужчин продолжают осваивать новые профессии. Как мужчины, так и женщины активно посещают мероприятия, связанные с общей физической подготовкой. Широкий спектр предлагаемых досуговых мероприятий позволяет пожилым людям выбрать интересующие их занятия: женщины предпочитают хореографическое (65%), музыкальное (53%) и театральное (38%) направления досуга, а мужчины – декоративно-прикладное (62%), литературное (50%) и изобразительное (43%).

Удовлетворенность качеством культурно-оздоровительных услуг. Для определения удовлетворенности качеством услуг респондентам было предложено оценить работу ТЦСО по 7 критериям, из них 1–3 обозначены Федеральным законом №442-ФЗ от 28.12.2013 (ред. от 07.03.2018) «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» [17], 4–7 составлены на основе проведенного опроса. Оценка проводилась по шкале от 1 до 5 баллов, где 1 балл означает «абсолютно не удовлетворен», а 5 баллов – «полностью удовлетворен» (табл. 4).

Самое низкое количество баллов – 4,2 – получено по критерию «Организация медицинской и фармацевтической помощи». Это может быть обусловлено отсутствием в штате нестационарных отделений медицинских специалистов.

Значение по критерию «Открытость и доступность информации о предоставляемых услугах» составило 4,5 балла. Респонденты отмечали недостаточную доступность места получения, формата и качества информации (наличие крупного шрифта, понятное изложение), предоставленной при обращении в отделение по телефону и на официальном сайте ТЦСО.

Полученный балл по «Комфортности условий предоставления услуг» – 4,6, объяснялся сниженной оценкой количества оборудованных помещений для предоставления услуг, благоустройством и содержанием отделения в целом.

Оценка по критерию «Доброжелательность и компетентность работников» в 4,8 балла указывала на очень редкие случаи некорректного поведения персонала ТЦСО при общении с посетителями.

По критериям 5–7 получена высокая оценка организации образовательной, физической, досуговой и социально-культурной активности сотрудниками отделений ТЦСО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение доли пожилых в общем составе населения – это общемировая демографическая тенденция. В Европейском союзе доля лиц старше 65 лет составляет 19,7% [18]. Наибольшее значение по данному показателю имеют Италия (22,6%), Греция (21,8%) и Португалия (21,5%) [19]. В России доля лиц аналогичного возраста меньше и составляет 14,6%; за последние 5 лет эта цифра выросла на 1,5% [20]. По данным Федеральной службы государственной статистики, средняя продолжительность жизни женщин в РФ выше, чем мужчин; средняя ожидаемая продолжительность жизни в столице выше, чем в других регионах. Эти тенденции соответствуют большинству развитых стран.

По результатам оценки ТЦСО, представляющих 5 административно-территориальных округов города (Центральный, Западный, Восточный, Север-

ный и Юго-Восточный) с общим числом пожилых более 600 тыс., количество рейтинговых баллов приближалось к максимуму, размах баллов составил менее единицы, что свидетельствует о высокой оценке оказанных ТЦСО оздоровительных услуг респондентами независимо от округа.

В марте 2018 г. в Московском регионе созданы новые нестационарные отделения ОСКАД. Анализ их деятельности показал, что все они осуществляют реализацию федеральных и региональных программ, часть из них реализует собственные проекты активного долголетия.

По данным проведенного анкетирования пожилых установлено, что услугами ТЦСО более 1 года пользуются 54% опрошенных. Определены значимые отличия частоты обращения к врачам в зависимости от возраста пожилых. Примерно 1/2 опрошенных в возрасте 60–69 лет обращаются к медицинским специалистам 1 раз в год, в то время как 1/2 респондентов в возрастной группе 80 лет и старше посещают медицинские организации не реже 1 раза в месяц. Средние затраты респондентов в месяц на приобретение лекарств составляют около 23% от пенсии. В качестве значимых составляющих проекта «Московское долголетие» респонденты отметили физическую активность и здоровый образ жизни. По мнению О.Е. Плехановой (2013 г.), они оказывают прямое воздействие на улучшение функционального состояния организма пожилого человека и поддержание его физической формы [21].

Большинство респондентов положительно оценивают работу полустационарных и нестационарных

отделений ТЦСО в Московском регионе, в частности по организации образовательной, физической, досуговой и социально-культурной активности.

Вместе с этим отмечены недостаточное внимание медицинской и фармацевтической тематике в отделениях ТЦСО, малочисленность баз проекта, большие затраты времени и труда на проезд до места назначения, а также недостаточное информирование о деятельности ТЦСО со стороны средств массовой информации. Аналогичные данные получены при проведении подобных исследований в Самарской области и Республике Калмыкия [9, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Московском регионе наблюдается устойчивая тенденция роста продолжительности жизни. Выявлена активная реализация ТЦСО г. Москвы, федеральных и региональных программ, а также местных проектов по стимулированию здорового долголетия. Опрошенные в целом положительно оценивают деятельность ТЦСО. По результатам анкетирования установлено увеличение числа хронических заболеваний и частоты обращений за медицинской помощью с увеличением возраста от 60 до 80 лет и старше, что требует большего внимания медицинской и фармацевтической тематике в отделениях ТЦСО, создание условий для оказания медицинской и лекарственной помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. Численность населения Российской Федерации. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/generation/dem1.xlsx
2. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Особенности фармакотерапии у пожилых пациентов. Введение в проблему. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 94–100.
3. Кононова И.В. Научное обоснование совершенствования организации медицинской и социальной помощи населению старше трудоспособного возраста в субъекте Российской Федерации. Дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2015.
4. Кривошеев С.А., Карташова О.В., Тихонова Ю.А., Захарова О.В. Фармацевтическая помощь пациентам третьего возраста в аптечных организациях как значимый аспект социальной геронтологии. Успехи геронтологии. 2017; 30 (4): 594–600.
1. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Starshee pokolenie. Chislennost' naseleniya Rossijskoj federacii / Federal Service of State Statistics. Older generation. Population of the Russian Federation. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/generation/dem1.xlsx [in Russian].
2. Ushkalova E.A., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. Osobennosti farmakoterapii u pozhilykh pacientov. Vvedenie v problemu. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii / Features of pharmacotherapy in Elderly Patients. Introduction to the problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12 (1): 94–100 [in Russian].
3. Kononova I.V. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya organizatsii medicinskoj i social'noj pomoshchi naseleniyu starshe trudospobnogo vozrasta v sub"ekte Rossijskoj Federacii. Dis. ... kand. med. nauk / Scientific substantiation of the improvement of the organization of medical and social assistance to the population older than working age in the subject of the Russian Federation. Dissertation ... Candidate of Medical Sciences. Orenburg, 2015 [in Russian].
4. Krivosheev S.A., Kartashova O.V., Tikhonova U.A., Zakharova O.V. Farmaceuticheskaya pomoshch' pacientam tret'ego vozrasta v ap'echnykh organizatsiyah kak znachimyj aspekt social'noj gerontologii. Uspekhi gerontologii / Pharmaceutical care for patients of the third age in pharmacy organizations as a significant aspect of social gerontology. Advances in gerontology. 2017; 30 (4): 594–600 [in Russian].

5. *Ткачева О.Н., Остапенко В.С., Погосова Н.В.* Аналитическая записка «Медицинские аспекты старения населения г. Москвы» 2015 г. https://docs.wixstatic.com/ugd/69c9a0_6ca5499e030e44bcb7270d59f5513cc.docx?dn=%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B7%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B0%2017.08.15.docx
6. *Гроховская О.И., Николаева Н.Г., Овчаренко С.А.* Становление и развитие системы медико-социальных услуг пожилому населению в Санкт-Петербурге. Вестник СПб ГМА им. И.И.Мечникова. 2009; 4 (33): 113–7.
7. *Романыхев И.С.* Потребление услуг в системе социального обслуживания лиц пожилого возраста. Дис. ... канд. социол. наук. М., 2006.
8. *Нефедьева Е.И., Кудрявцев С.И.* Социально-экономическая адаптация граждан пожилого возраста и инвалидов в стационарных условиях социального обслуживания (на примере ОГБУСО «Ново-Ленинский дом-интернат для престарелых и инвалидов»). Baikal Research Journal. 2017; 8 (3). DOI: 10.17150/2411-6262.2017.8(3).26.
9. *Авджаева И.С., Лиджи-Горяева С.Э.* Независимая оценка качества работы комплексных центров социального обслуживания населения (на примере Республики Калмыкия). Вестник Института комплексных исследований аридных территорий. 2016; 2 (33): 21–8.
10. *Старцева О.Н.* Оценка удовлетворенности проживанием в стационарном учреждении социального обслуживания (на примере Ярославского областного геронтологического центра). Успехи геронтологии. 2015; 28 (4): 780–2.
11. *Логинова И.А.* Оценка качества работы центров социального обслуживания (на примере Самарской области). Казанский педагогический журнал. 2016; 119 (6): 195–7.
12. *Парфенова О.А.* Забота о пожилых гражданах в государственных социальных сервисах. Дис. ... канд. социол. наук. СПб., 2016.
13. Результат независимой оценки социальных организаций, проведенной общественным советом при Департаменте труда и социальной защиты населения г. Москва в 2017 г. <https://bus.gov.ru/pub/top-organizations?scopeActivity=4&ppoid=12778&groupId=52>
14. Федеральная служба государственной статистики. Ожидаемая продолжительность жизни. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo26.xlsx
15. Единая межведомственная информационно-статистическая система. Ожидаемая продолжительность жизни. <https://www.fedstat.ru/indicator/31293>
5. *Tkacheva O.N., Ostapenko V.S., Pogosova N.V.* Analiticheskaya zapiska "Medicinskie aspekty stareniya naseleniya g. Moskvy" / Analytical note "Medical aspects of the aging of the population of Moscow" 2015. https://docs.wixstatic.com/ugd/69c9a0_6ca5499e030e44bcb7270d59f5513cc.docx?dn=%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F%20%D0%B7%D0%B0%D0%BF%D0%B8%D1%81%D0%BA%D0%B0%2017.08.15.docx [in Russian].
6. *Grokhovskaya O.I., Nikolaeva N.G., Ovcharenko S.A.* Stanovlenie i razvitie sistemy mediko-social'nyh uslug pozhilomu naseleniyu v Cankt-Peterburge. Vestnik Sankt-Peterburgskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii im. I.I.Mechnikov / Formation and development of the system of medical and social services for the elderly population in St. Petersburg Bulletin of the I.I.Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. 2009; 4 (33): 113–7 [in Russian].
7. *Romanychev I.S.* Potreblenie uslug v sisteme social'nogo obsluzhivaniya lic pozhilogo vozrasta. Dis. ... kand. social. nauk / Consumption of services in the system of social services for the elderly. Moscow, 2006 [in Russian].
8. *Nefedyeva E.I., Kudryavisev S.I.* Social'no-ekonomicheskaya adaptaciya grazhdan pozhilogo vozrasta I invalidov v stacionarnyh usloviyah social'nogo obsluzhivaniya (na primere OGBUSO "Novo-Leninskij dom-internat dlya prestarelyh i invalidov") / Socio-economic adaptation of senior citizens and people with disabilities in the inpatient conditions of social services (using the "Novo-Leninsky nursing home for the elderly and people with disabilities" as an example). Baikal Research Journal. 2017; 8 (3). DOI: 10.17150/2411-6262.2017.8(3).26 [in Russian].
9. *Avdzhayeva I.S., Lidzhi-Goryaeva S.E.* Nezavisimaya ocenka kachestva raboty kompleksnyh centrov social'nogo obsluzhivaniya naseleniya (na primere respubliki Kalmykiya). Vestnik Instituta kompleksnyh issledovanij aridnyh territorij / Independent assessment of the quality of work of integrated social service centers for the population (on the example of the Republic of Kalmykia). Bulletin of the Institute of Complex Studies of Arid Territories 2016; 2 (33): 21–8 [in Russian].
10. *Startseva O.N.* Ocenka udovletvorennosti prozhivaniem v stacionarnom uchrezhdenii social'nogo obsluzhivaniya (na primere Yaroslavskogo oblastnogo gerontologicheskogo centra). Uspekhi gerontologii / Assessment of satisfaction with living in an inpatient social service institution (on the example of the Yaroslavl Regional Gerontological Center). Successes of Gerontology. 2015; 28 (4): 780–2 [in Russian].
11. *Loginova I.A.* Ocenka kachestva raboty centrov social'nogo obsluzhivaniya (na primere Samarskoj oblasti) Kazanskij pedagogicheskij zhurnal / Assessment of the quality of work of social service centers (on the example of the Samara region). Kazan Pedagogical Journal. 2016; 119 (6): 195–7 [in Russian].
12. *Parfenova O.A.* Zabota o pozhilyh grazhdanah v gosudarstvennyh social'nyh servisah. Dis. ... kand. sociol. nauk / Care for senior citizens in state social services. Saint Petersburg, 2016 [in Russian].
13. Rezul'tat nezavisimoy ocenki social'nyh organizacij, provedennaya obshchestvennym sovetom pri departamente truda I social'noj zashchity naseleniya g. Moskva v 2017 g. / The result of an independent evaluation of social organizations conducted by a public council under the Department of Labor and Social Protection of the Population of Moscow in 2017. <https://bus.gov.ru/pub/top-organizations?scopeActivity=4&ppoid=12778&groupId=52> [in Russian].
14. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Ozhidaemaya prodolzhitel'nost' zhizni / Federal Service of State Statistics. Life expectancy. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo26.xlsx [in Russian].
15. Edinaya mezhvedomstvennaya informacionno-statisticheskaya sistema. Ozhidaemaya prodolzhitel'nost' zhizni / Unified interdepartmental information and statistical system. Life expectancy. <https://www.fedstat.ru/indicator/31293> [in Russian].

16. Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение. Численность населения Российской Федерации. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/generation/dem1.xlsx
17. Федеральный закон № 442-ФЗ от 28.12.2013 (ред. от 07.03.2018) «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации». Гл. 7, ст. 23.1.
18. *Liotta G, Canhao H, Cenko F et al.* Active Ageing in Europe: Adding Healthy Life to Years. *Front. Med.* 2018; 5: 123. DOI: 10.3389/fmed.2018.00123
19. Eurostat Population: Structure indicators. <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>
20. Федеральная служба государственной статистики. Распределение населения по возрастным группам. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo14.xls
21. *Плеханова О.Е.* Основные направления социально-культурной реабилитации пожилых людей в России. *Вестн. Челябинской государственной академии культуры и искусств.* 2013; 1 (33): 175–80.
16. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Starshee pokolenie. Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii / Federal Service of State Statistics. Older generation. Population of the Russian Federation. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/generation/dem1.xlsx [in Russian].
17. Federal'nyj zakon № 442-FZ ot 28.12.2013 (red. ot 07.03.2018) "Ob osnovah social'nogo obsluzhivaniya grazhdan v Rossijskoj Federacii" Gl. 7, St. 23.1 / Federal Law No. 442 of December 28, 2013 (as amended on 03/07/2018) "Basis of social services for citizens in the Russian Federation" Chapter 7, Article 23.1 [in Russian].
18. *Liotta G, Canhao H, Cenko F et al.* Active Ageing in Europe: Adding Healthy Life to Years. *Front. Med.* 2018; 5: 123. DOI: 10.3389/fmed.2018.00123
19. Eurostat Population: Structure indicators. <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>
20. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Raspredelenie naseleniya po vozrastnym gruppam / Federal Service of State Statistics. Population distribution by age groups. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/demo14.xls [in Russian].
21. *Plekhanova O.E.* Osnovny enapravljeniya social'no-kul'turnoj rehabilitacii pozhilyh lyudej v Rossii. *Vestn. Chelyabinskoy gosudarstvennoj akademii kul'tury i iskusstv* / The main directions of socio-cultural rehabilitation of the elderly in Russia. *Bulletin of the Chelyabinsk State Academy of Culture and Arts.* 2013; 1 (33): 175–80 [in Russian].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бурдаев Николай Игоревич, аспирант кафедры организации и экономики фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-495X>

Сбоева Сання Георгиевна, д-р фарм. наук, профессор кафедры организации и экономики фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8053-7830>

Кривошеев Сергей Анатольевич, д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой организации и экономики фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4907-3887>

Nikolay I. Burdaev, Postgraduate at the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0662-495X>

Sanna G. Shboeva, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor at the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8053-7830>

Sergey A. Krivosheev, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Head of the Department of Organization and Economy of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4907-3887>

Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении

Н.А. Хрущева^{1,2}, Н.И. Щербакова¹, А.А. Шабалина¹, М.В. Костырева¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту и изучить факторы риска транзиторной неонатальной миастении (ТНМ).

Материалы и методы. В исследование включено 194 случая беременности у пациенток с аутоиммунной миастенией, наблюдавшихся в Научном центре неврологии с сентября 2015 г. по январь 2019 г. Для анализа объединены данные двух когорт – ретроспективной (151 беременность) и проспективной (43 беременности). ТНМ диагностирована у 31 (16%) новорожденного. Проведен однофакторный анализ особенностей течения миастении у матерей и характеристик новорожденных в группах с и без ТНМ. Для сравнения групп использованы t-критерий Стьюдента и χ^2 Пирсона. Вычислены: отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты. Риск ТНМ ассоциирован: с преимущественно туловищной формой заболевания у матери (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,18–5,79), тяжелым родовым течением миастении (IVA-B, V класс тяжести по классификации MGFA), недостигнутой ремиссией к началу беременности, обострениями миастении в III триместре (ОШ 4,72; 95% ДИ 2,09–10,69) и послеродовыми обострениями. Средние значения титра антител (АТ) к ацетилхолиновому рецептору (АХР) до беременности у матерей в группе детей с ТНМ были выше, чем в группе без ТНМ, – 18,32 и 14,35 нмоль/л соответственно ($p=0,002$). У детей с ТНМ средний гестационный возраст и масса тела при рождении были меньше, чем у детей без ТНМ, – 36,7 и 38,7 нед, 2814,8 и 3165,9 г соответственно ($p<0,001$). Доля АТ к эмбриональной форме АХР в пуповинной крови у ребенка с ТНМ составила 28% от общего титра АТ, у новорожденных без ТНМ ($n=17$) – 83% [54; 88].

Заключение. Риск ТНМ ассоциирован с тяжелым течением миастении у матери, отсутствием ремиссии заболевания перед беременностью и более высоким титром АТ к АХР, обострением во второй половине беременности и после родов, а также с преимущественно туловищной формой заболевания. Недоношенность и малая масса тела при рождении – факторы риска ТНМ со стороны новорожденного.

Ключевые слова: транзиторная неонатальная миастения, миастения, беременность, факторы риска, трансплацентарная передача аутоантител, ацетилхолиновый рецептор.

Рубрики MESH:

МИАСТЕНИЯ ГРЭВИС НОВОРОЖДЕННЫХ - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Для цитирования: Хрущева Н.А., Щербакова Н.И., Шабалина А.А., Костырева М.В. Частота и факторы риска транзиторной неонатальной миастении. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 54–62. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.54-62

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Хрущева Надежда Алексеевна, аспирант кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: 8 (985) 715-94-04

E-mail: khrunks@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 16.05.2019

Статья принята к печати: 19.06.2019

Frequency and risk factors for transient neonatal myasthenia

Nadezhda A. Khrushcheva^{1,2}, Natalya I. Shcherbakova¹, Alla A. Shabalina¹, Marina V. Kostyreva¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the frequency and study the risk factors of transient neonatal myasthenia (TNM).

Materials and methods. The study included 194 cases of pregnancy in patients with Myasthenia Gravis, observed at the Research Center of Neurology from September, 2015 to January, 2019. For analysis, data from two cohorts were combined: retrospective (151 pregnancies) and prospective (43 pregnancies). TNM was diagnosed in 31 (16%) of newborns. A univariate analysis of the features of maternal myasthenia and the characteristics of newborns in groups with and without TNM was carried out. Student's t-test and Pearson χ^2 were used to compare groups. Calculated: odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI).

Results. The risk of TNM is associated with maternal myasthenia with predominantly affected limb and axial muscles (OR 2.62; 95% CI 1.18–5.79), severe maternal myasthenia (IVA-B, V class of MGFA), an unachieved remission before the pregnancy, exacerbations of mother's myasthenia in the third trimester (OR 4.72; 95% CI 2.09–10.69) and postpartum exacerbations. The average titer of autoantibodies to the acetylcholine receptor (anti-AChR-Abs) before the pregnancy was higher among mothers with a child affected by TNM than without it: 18.32 and 14.35 nmol/l, respectively ($p=0.002$). In children with TNM, the mean gestational age and body weight at birth were lower than in children without TNM: 36.7 and 38.7 weeks, 2814.8 and 3165.9 g, respectively ($p<0.001$). The proportion of Ab's to fetal form of AChR in cord blood among newborns with TNM was 28% of the total Abs titer, and in newborns without TNM ($n=17$) – 83% [54; 88].

Conclusion. The risk of TNM is associated with severe maternal myasthenia gravis, the absence of remission of the disease before pregnancy and a higher anti-AChR-Abs, exacerbation in the second half of pregnancy and postpartum, as well as predominantly affected limb and axial muscles in mother's myasthenia. Prematurity and low birth weight are the risk factors for TNM, contributed by the newborn.

Keywords: transient neonatal myasthenia, myasthenia gravis, pregnancy, risk factors, transplacental transfer of autoantibodies, acetylcholine receptor.

MeSH terms:

MYASTHENIA GRAVIS, NEONATAL - PHYSIOPATHOLOGY

For citation: Khrushcheva N.A., Shcherbakova N.I., Shabalina A.A., Kostyreva M.V. Frequency and risk factors for transient neonatal myasthenia. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 54–62. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.54-62.

CONTACT INFORMATION

Nadezhda A. Khrushcheva, Postgraduate at the Department of Human's Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: 8 (985) 715-94-04

E-mail: khrunks@mail.ru

The article received: 16.05.2019

The article approved for publication: 19.06.2019

Список сокращений:

АТ – антитела

АХР – ацетилхолиновый рецептор

ТНМ – транзиторная неонатальная миастения

MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) – Американский фонд аутоиммунной миастении

MuSK (muscle specific kinase) – мышечная тирозинкиназа

Миастения — классическое аутоиммунное заболевание, проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечно-полосатых мышц. В основе его патогенеза лежит нарушение нервно-мышечной передачи, обусловленное выработкой аутоантител против ацетилхолиновых рецепторов (АХР) и других белков постсинаптической мембраны. Антитела (АТ) к АХР выявляются у 80–90% больных, что обозначается как АХР-позитивная миастения. У АХР-негативных пациентов в 40% случаев выявляются АТ к специфической мышечной тирозинкиназе (MuSK) — MuSK-позитивная миастения; еще у 9–10% — АТ к рецепторному белку 4 из семейства липопротеинов низкой плотности (LRP4), функционально связанному с MuSK, — LRP4-позитивная миастения; у оставшихся 50% АТ к известным антигенным мишеням синапса не определяются [1]. Иммунопатогенетическая неоднородность обуславливает многообразие миастении с вариативностью клинических синдромов, а также флуктуирующим течением от ремиссий до тяжелых обострений с нарушениями дыхания и глотания, угрожающими жизни больного [2, с. 209].

Поскольку миастения чаще поражает лиц молодого возраста с почти трехкратным преобладанием женщин [3], вопросы планирования семьи и возможности иметь здоровое потомство весьма актуальны. С одной стороны, миастения в период беременности и после родов претерпевает существенные изменения от ремиссий до тяжелых обострений, вплоть до миастенических кризов [2, с. 43, 4, 5]. С другой — плод также является объектом аутоиммунной агрессии со стороны организма матери вследствие трансплацентарной передачи материнских АТ с риском развития транзиторной неонатальной миастении (ТНМ) у 10–35% новорожденных [6–10]. Показано, что пассаж материнских АТ через фетоплацентарный барьер происходит во всех случаях и их титр в крови новорожденного сопоставим с титром материнских АТ [11]. Однако до конца не ясно, почему нарушение нервно-мышечной передачи под действием этих АТ развивается не у всех новорожденных.

Цель исследования: определить частоту и изучить факторы риска ТНМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с сентября 2015 г. по январь 2019 г. на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» (директор — академик РАН, д-р мед. наук, профессор М.А. Пирадов). Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол №12-2/17 от 13.12.2017).

В исследование включались пациентки с установленным диагнозом «аутоиммунная миастения» (код МКБ-10 G70.0 — Myasthenia Gravis) при наступлении у них беременности (общее число бере-

менностей — 217). Критерием исключения было прерывание беременности (n=20) либо нежелание/невозможность продолжать наблюдение во время беременности (n=3). Всего в исследование включено 194 случая беременности у пациенток с миастенией. Для анализа объединены данные двух когорт — ретроспективной (151 беременность) и проспективной (43 беременности); см. рисунок.

В ретроспективной когорте сведения о пациентках и новорожденных получены по данным медицинской документации ФГБНУ НЦН и уточнены при сборе анамнеза; в проспективной когорте наблюдение по миастении пациенток и новорожденных осуществлялось авторами исследования в ФГБНУ НЦН.

Диагноз ТНМ ставился на основании клинического синдрома «вялого ребенка»: мышечная гипотония, слабый крик, вялое сосание, гипомимия, срыгивания, — обратимого на введение неостигмина метилсульфата. В изученной группе ТНМ диагностирована у 31 (16%) новорожденного.

Изучены особенности течения миастении у матерей и характеристики ТНМ у новорожденных. При сравнении групп с ТНМ и без заболевания в качестве факторов риска рассматривались следующие признаки:

1. У матери: возраст наступления беременности, длительность миастении, клиническая форма миастении по классификации Б.М. Гехта 1965 г. [2, с. 27], степень тяжести и качество ремиссии по классификации Американского фонда аутоиммунной миастении (MGFA) [12], течение миастении во время беременности и после родов, продолжительность гестации, наличие и титр АТ к АХР, наличие АТ к MuSK, динамика титра АТ к АХР в сыворотке крови каждый триместр беременности (n=37 в проспективной когорте).
2. У новорожденного: пол, масса при рождении, титр АТ к фетальной и зрелой форме холинорецептора в образцах пуповинной крови (n=18).

Течение заболевания по триместрам беременности оценивалось по результатам клинического осмотра и данных ритмической стимуляционной



*В одном случае родилась двойня.

РИСУНОК. Дизайн исследования.
FIGURE. Design of the study.

Таблица 1. Распределение случаев беременности у больных в зависимости от класса тяжести миастении по классификации MGFA (Американского фонда аутоиммунной миастении)

Table 1. The distribution of pregnancy cases in patients in relation to severity of myasthenia according to MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) classification

Класс MGFA	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	V
Число беременностей, n (% от общего числа)	18 (9)	10 (5)	15 (8)	27 (14)	53 (28)	18 (9)	26 (13)	27 (14)

Примечание. К классу I отнесена глазная форма заболевания, к классам II–V – генерализованная от легкой степени (класс II) до крайне тяжелой (класс V – миастенический криз); буквами A и B обозначены формы с преобладанием слабости в конечностях (A) или краниобульбарной мускулатуры (B).

Note. The class I – ocular form of the disease, classes II–V is generalized form of the disease from mild (class II) to extremely severe (class V – myasthenic crisis); the letters A and B indicate forms with predominantly affected limb or/and axial muscles (A) or cranio-bulbar muscles (B).

Таблица 2. Распределение случаев беременности у больных в зависимости от качества ремиссии миастении до начала гестации по критериям MGFA (Американского фонда аутоиммунной миастении)

Table 2. The distribution of pregnancy cases in patients with myasthenia depending on the level of remission due to MGFA criteria (Myasthenia Gravis Foundation of America) before the pregnancy

Качество ремиссии	CSR	PR	MM	I	U
Число беременностей, n (% от общего числа)	35 (18)	7 (4)	61 (31)	59 (30)	32 (17)

Примечание. CSR (complete stable remission – полная стойкая ремиссия) – отсутствие симптомов минимум в течение 1 года без приема препаратов; PR (pharmacological remission – фармакологическая ремиссия) – отсутствие симптомов, поддерживаемое приемом глюкокортикоидов, но не антихолинэстеразными препаратами; MM (minimal manifestations – минимальные проявления) – симптомы, выявляемые только при тщательном осмотре и не нарушающие обычной жизни больного на фоне приема глюкокортикоидов и/или антихолинэстеразных препаратов или без лекарств; I (improved – улучшение) – на фоне лечения достигнуто улучшение; U (unchanged – без изменений) – лечение существенно не изменило проявления болезни.

Note. CSR (complete stable remission) – no symptoms for at least a year without taking any medications; PR (pharmacological remission) – the absence of symptoms, supported by the administration of glucocorticoids, but not by cholinesterase inhibitors; MM (minimal manifestations) – symptoms that are detected only with careful examination and do not violate the patient's usual life while taking glucocorticoids, and/or anticholinesterase drugs or without drugs; I (improved) – improvement achieved with the treatment; U (unchanged) – the treatment did not significantly change the manifestation of the disease.

электромиографии с частотой стимулов 3 имп/с. Исследование проводилось на компьютерном электромиографе «Нейромиан-МЕДИКОМ» (г. Таганрог, Россия) по стандартной методике в клинически наиболее пораженных мышцах с измерением декремента амплитуды и площади пятого М-ответа по отношению к первому (норма менее 9%) [13, с. 200].

Наличие АТ к АХР и MuSK, АТ к фетальной и зрелой форме холинорецептора определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа конкурентного типа с помощью микропланшетного ридера Victor, Perkin-Elmer (США) и с использованием реагентов Medizum (Германия). В качестве референсных значений для АТ к АХР приняты величины менее 0,45 нмоль/л.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel (Microsoft Inc., США) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) с применением методов описательной статистики (данные представлены как среднее со своей ошибкой – $M \pm S$, медиана и интерквартильный размах [25 и 75-й процентиля]); t-критерия Стьюдента; критерия χ^2 Пирсона. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика миастении у матерей

Возраст наступления беременности в объединенной когорте варьировал от 18 до 40 лет (средний возраст – $27,4 \pm 0,4$ года). Длительность течения миастении к моменту наступления беременности составила $7,3 \pm 0,4$ года. По классификации Б.М. Гехта 1965 г. [2, с. 27] глазная форма миастении выявлялась в 18 (9%) случаях, генерализованная – в 95 (49%), преимущественно туловищная – в 53 (27%), преимущественно краниобульбарная – в 28 (15%).

У большинства пациенток диагностирована умеренная степень тяжести заболевания с бульбарными нарушениями (класс IIIB по классификации MGFA) – 53 (28%) случая. Тяжелое и крайне тяжелое течение (классы IVB и V) наблюдались в 26 (13%) и 27 (14%) случаях соответственно. Легкое течение с преимущественно туловищным распределением слабости (класс IIA) или с бульбарными нарушениями (класс IIB) зафиксировано в 10 (5%) и 15 (8%) случаях соответственно (табл. 1).

К моменту наступления беременности стадия полной стойкой или фармакологической ремиссии достигнута у 42 (22%) пациенток. В остальных случаях отмечались: минимальные проявления – у 61 (31%), стадия улучшения – у 59 (30%), отсутствие изменений – у 32 (17%) пациенток (табл. 2).

Таблица 3. Сравнение показателей в группах с и без ТНМ

Table 3. Comparison of the main parameters in groups affected and non-affected by transient neonatal myasthenia

Признаки	Группа 1, дети с ТНМ (n=31)	Группа 2, дети без ТНМ (n=164)	Значение <i>p</i>
Признаки до беременности			
Возраст наступления беременности, лет	27,19±1,00	29,39±0,36	0,851
Длительность миастении, годы	7,52±0,97	7,34±0,44	0,866
Клиническая форма миастении, n (%)			
Туловищная	14 (45)	39 (24)	0,022
Кранио-бульбарная	6 (19)	22 (13)	
Генерализованная	11 (36)	84 (52)	
Глазная	–	18 (11)	
Класс тяжести по MGFA, n (%)			
I, IIA-B, IIIA-B	6 (19)	117 (72)	<0,001
IVA-B, V	25 (81)	46 (28)	
Качество ремиссии по MGFA, n (%)			
CSR, PR	–	42 (26)	0,003
MM, I, U	31 (100)	121 (74)	
Титр АТ к АХР, М±S, нмоль/л* (n=128)	18,32±1,03 (n=24)	14,35±0,74 (n=104)	0,002
Течение миастении во время беременности			
Ухудшение, n (%)	20 (65)	50 (31)	<0,001
Без изменений, n (%)	4 (13)	68 (42)	
Улучшение, n (%)	7 (22)	45 (27)	
Обострение в I триместре, n (%)	10 (32)	32 (20)	0,118
Обострение в III триместре*, n (%)	15 (48)	27 (17)	<0,001
Течение миастении после родов			
Обострение, n (%)	26 (84)	78 (48)	<0,001
Без обострений, n (%)	5 (16)	85 (52)	
Характеристики новорожденных			
Мальчики : девочки, n	15 : 16	70 : 94	0,557
Продолжительность гестации, нед	36,7±0,5	38,7±0,2	0,0002
Масса детей при рождении, г	2814,8±95,2	3165,9±46,7	<0,001
Доля АТ к фетальной форме АХР в общем титре АТ в пуповинной крови, Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], % (n=18)	28 (n=1)	83 [54; 88] (n=17)	–

Примечание. Данные представлены как М±S, если не указано иначе; *кумулятивное число больных: с впервые возникшим обострением в III триместре и продолжающимся обострением II триместра.

Note. Data are presented as М±S, unless otherwise indicated; *cumulative number of patients: with the first exacerbation in the III trimester and the continuing exacerbation of the II trimester.

Течение миастении не изменилось во время беременности в 72 (37%) случаях, сопровождалось улучшением – в 52 (27%). Обострения диагностированы у 70 (36%) пациенток, наиболее часто – в I триместре (42 случая), реже – во II и III триместрах (по 14 случаев). Обострения миастении имели разный прогноз в зависимости от сроков их развития: большинство обострений I триместра разрешалось спонтанно или на фоне терапии глюкокортикоидами или антихолинэстеразными препаратами, в то время как обострения второй половины беременности не имели тенденции к спонтанному разрешению, чаще не поддавались медикаментозной коррекции глюкокортикоидами, продолжались до самых родов, переходя в послеродовые обострения

вплоть до миастенических кризов. Общее число пациенток, имевших обострение миастении после родов, составило 104 (54%).

Иммунопатогенетическая форма заболевания уточнена до беременности в 159 случаях: АХР-позитивная форма выявлялась у 147 (92%) больных, MuSK-позитивная – у 3 (2%), дважды серонегативная – у 9 (6%).

Изучение динамики титра АТ к АХР у 37 пациенток в период беременности показало повышение концентрации АТ более чем в 2 раза в 8 (22%) случаях, снижение – в 7 (19%), стабильный уровень – в 22 (59%). Изменение титра АТ не было ассоциировано с выраженностью проявлений миастении.

Характеристика ТНМ

В группе исследования родились 195 живых детей — 110 девочек и 85 мальчиков со средней массой при рождении $3089,3 \pm 44,0$ г, средним гестационным возрастом $38,3 \pm 0,2$ нед.

ТНМ развилась у 31 новорожденного: 15 мальчиков и 16 девочек. У 11 (35%) детей признаки заболевания проявились сразу после рождения, у 16 (52%) — через несколько часов, у 4 (13%) — со 2-х суток. У 29 (94%) новорожденных наблюдались мышечная гипотония и вялость, у 21 (68%) — нарушения глотания и срыгивания, у 18 (58%) — слабое сосание, у 16 (54%) — слабый крик. Нарушения дыхания диагностированы у 16 (51%) детей, перевод на искусственную вентиляцию легких потребовался в 11 случаях.

Продолжительность ТНМ составила 7 [3; 18] сут. Максимальная продолжительность ТНМ (120 сут) наблюдалась при МуСК-позитивной миастении у матери.

У 28 (90%) детей ТНМ разрешилась полностью, 3 (10%) погибли от дыхательных расстройств на 1, 6 и 118-е сутки соответственно.

Исследование титра АТ к АХР в пуповинной крови у 18 новорожденных показало, что их концентрация соответствовала концентрации АТ в крови матери в III триместре, а доля АТ к фетальной форме холинорецептора составляла в общем пуле АТ от 22 до 94%.

Факторы риска ТНМ

Средний возраст наступления беременности и длительность течения миастении у матерей в группах с и без ТНМ статистически значимо не различались (табл. 3).

Изучение ассоциации риска ТНМ у новорожденных с клинической формой заболевания у матери показало отсутствие случаев ТНМ при глазной форме. Среди генерализованных форм миастении ТНМ чаще всего развивалась у детей, рожденных матерями с преимущественно туловищным распределением слабости, 26% случаев беременности при этой форме завершалось рождением ребенка с ТНМ (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,18–5,79). При преимущественно краниобулбарной миастении ТНМ развивалась в 21% случаев (ОШ 1,54; 95% ДИ 0,58–4,17), при генерализованной — в 12% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,23–1,15).

Частота ТНМ у новорожденных статистически значимо выше при наличии у матери более тяжелого течения заболевания — у пациенток с классами IVA-B и V по MGFA ($p < 0,001$), а также в случаях не достигнутой к началу беременности ремиссии заболевания ($p = 0,003$).

Наличие обострения миастении в III триместре (учитывались обострения, начавшиеся в III триместре или продолжающиеся с предыдущих сроков) ассоциировано с более частым развитием ТНМ:

ОШ 4,72 (95% ДИ 2,09–10,69). Обострения, которые наблюдались только в I триместре, не влияли на частоту развития ТНМ.

Сохранение или развитие обострений миастении у матери после родов было ассоциировано с развитием ТНМ ($p < 0,001$).

Средние значения титра АТ к АХР до беременности у матерей в группе детей с ТНМ были статистически значимо выше, чем в группе без ТНМ: 18,32 и 14,35 нмоль/л соответственно ($p = 0,002$), динамика титра АТ в период беременности не была ассоциирована с риском развития ТНМ. У детей, рожденных от матерей с дважды серонегативной формой миастении ($n = 9$), случаев ТНМ не наблюдалось.

Выявлено, что средний гестационный возраст у детей с ТНМ статистически значимо меньше, чем у детей без ТНМ: 36,7 и 38,7 нед соответственно ($p < 0,001$). Масса тела при рождении у детей с ТНМ также была меньше: 2814,8 и 3165,9 г соответственно ($p < 0,001$). Пол новорожденного не был ассоциирован с развитием ТНМ.

Из 18 детей, у которых была исследована пуповинная кровь на АТ к АХР, один новорожденный перенес ТНМ. Доля АТ к эмбриональной форме АХР у этого ребенка в пуповинной крови составила 28% от общего титра АТ (6,6 и 16,9 нмоль/л соответственно). У новорожденных без ТНМ ($n = 17$) доля АТ к фетальной форме АХР составила 83% [54; 88].

ОБСУЖДЕНИЕ

ТНМ диагностирована у 16% новорожденных в самой большой когорте пациенток с миастенией в Российской Федерации за последние 20 лет. Частота ТНМ оказалась выше, чем данные исследования Б.М. Гехта и соавт., 1996 г., в котором в похожей когорте получена меньшая частота ТНМ — 6% [2, с. 46]. Одним из ключевых факторов увеличения частоты ТНМ в нашем исследовании может служить повышенная настороженность в отношении диагноза в специализированном центре.

Способность материнских аутоантител преодолевать фетоплацентарный барьер и вызывать у новорожденных транзиторные состояния, напоминающие болезни их матерей, является важной особенностью аутоиммунных заболеваний. Однако механизмы развития этих патологических состояний новорожденных до конца не раскрыты, не уточнена роль иммунной системы новорожденного в восприимчивости его мишеней к патогенному воздействию материнских АТ [14].

В исследовании проведен однофакторный анализ нескольких параметров у матери и новорожденного в качестве потенциальных факторов риска развития ТНМ. Выявлено, что такие факторы, как возраст пациенток и продолжительность заболевания к моменту наступления беременности, не влияли на

риск развития ТНМ у их новорожденных. Аналогичные данные получены В. Eumard в 1997 г. [11]. С другой стороны, J. Djelmis и соавт. показали в 2002 г., что риск ТНМ снижается после 7 лет болезни [15]. Исследований, в которых оценивалась ассоциация возраста наступления беременности с риском ТНМ, нам не встретилось.

По нашим данным, риск развития ТНМ наиболее высокий при преимущественно туловищном распределении слабости у матери, промежуточный — при краниобулбарном и низкий — при генерализованной и глазных формах. Ранее изучение связи клинической формы миастении матери с риском развития ТНМ не проводилось.

Выявлено, что ТНМ чаще развивается при высоком классе тяжести миастении по классификации MGFA — IVA, IVB и V ($p < 0,001$). В исследованиях Б.М. Гехта и соавт. также показано повышение риска развития ТНМ в случаях тяжелой, не компенсированной к началу беременности миастении у матери [2, с. 47]. Вместе с тем С. Ramirez и соавт. подчеркивают, что риск ТНМ сохраняется и в случае ремиссии миастении [16]. В нашем исследовании ни одного случая развития ТНМ у детей, матери которых находились в ремиссии заболевания (CSR или PR по MGFA) до начала гестации, не было.

Из других изученных факторов риска у матери установлено, что обострения миастении, начавшиеся (или продолжающиеся) в III триместре беременности, а также послеродовые обострения у матери сопряжены с высоким риском развития ТНМ у ее новорожденного. Подобных исследований по данным литературы мы не встречали.

Выявлено, что титр АТ к АХР до беременности в крови матерей детей с ТНМ статистически значимо выше, чем у матерей детей без ТНМ. Аналогичные данные получены и другими исследователями [11]. Поскольку нам не удалось установить связь обострений миастении с колебаниями титра АТ к АХР во время беременности по триместрам, мы предположили, что в период обострения происходит изменение не столько количественных, сколько качественных характеристик АТ в сторону увеличения их патогенности. Соответственно, если обострение приходится на III триместр, т.е. в тот период, когда наиболее активно происходит трансплацентарная передача АТ [17], логично предположить, что именно такие «агрессивные» АТ проникают в кровоток ребенка в III триместре и вызывают у него ТНМ после рождения.

При изучении онтогенеза холинорецепторов установлено, что замена фетальной формы АХР на зрелую начинается с 14-й недели и завершается к 33-й неделе внутриутробного развития [18]. В 1997 г. группой исследователей под руководством М. Gard-перова при изучении титра АТ к фетальной и зрелой форме АХР у 11 больных миастенией показано, что

ТНМ развивалась в случае, когда в пуповинной крови преобладали АТ к фетальной форме АХР [19]. В дальнейшем накоплены данные о том, что АТ к фетальным АХР ассоциируются с риском формирования артрогриппоза, а их роль в развитии ТНМ остается спорной [6, 20]. В нашем исследовании также предпринята попытка изучить связь АТ к фетальной форме АХР с риском ТНМ, однако из-за малого числа наблюдений сделать однозначный вывод не представляется возможным. Тем не менее мы предполагаем, что соотношение АТ к фетальной и зрелой форме рецептора вряд ли можно рассматривать в качестве надежного инструмента прогнозирования ТНМ.

Считается, что транзиторность неонатальной миастении обусловлена физиологической гипогаммаглобулинемией первых недель жизни, когда происходят расхождение и катаболизм материнских АТ [21, с. 158]. Поэтому даже в тяжелых случаях ТНМ склонна к полному разрешению без каких-либо последствий для ребенка [2, с. 46, 6, 22]. Вместе с тем описан случай течения MuSK-позитивной ТНМ, продолжавшейся до 2 лет, когда АТ к MuSK в крови ребенка уже не определялись [23]. В нашем исследовании также максимальная продолжительность ТНМ (120 сут) наблюдалась при MuSK-позитивной миастении. Возможно, это объясняется вторичными нарушениями как в нервно-мышечном синапсе, так и в структурах головного мозга вследствие гипоксии в первые дни жизни ребенка. Однако эта гипотеза требует подтверждения.

Ряд исследователей показали, что при миастении чаще, чем в популяции, наблюдаются преждевременные роды [6, 24], однако связь недоношенности и малой массы тела детей при рождении с риском развития ТНМ ранее не изучалась. В нашем исследовании показано, что в группе детей с ТНМ гестационный возраст и масса тела при рождении были меньше, чем в группе детей без ТНМ. Меньшую среднюю массу тела при рождении и недоношенность в группе детей с ТНМ, видимо, следует рассматривать как дополнительный неблагоприятный фактор, обуславливающий незрелость защитных механизмов в отношении материнских АТ не только к антигенным мишеням синапса, но и к любому другому неблагоприятному фактору.

Ограничения исследования. Приведенные результаты представляют собой часть исследования взаимного влияния миастении и беременности, в котором группой наблюдения служила объединенная когорта, состоящая из ретроспективной и проспективной частей. Учитывая большую долю ретроспективной части, расчет риска проводился по ОШ. В ходе исследования выявлено несколько факторов риска ТНМ как со стороны матери, так и со стороны ребенка. Для определения независимости каждого из них в прогнозе развития ТНМ необхо-

димы набор большего числа пациенток в проспективную когорту и проведение многофакторного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К факторам риска ТНМ со стороны матери относятся отсутствие ремиссии миастении перед беременностью, обострение или ухудшение заболевания во второй половине беременности и после родов, генерализованная, преимущественно туловищная или краниобульбарная форма заболевания с тяжелым течением (класс IVA, IVB и V по

классификации MGFA), а также высокий титр АТ к АХР в крови матери. Со стороны новорожденного неблагоприятным фактором являются недоношенность и малая масса тела при рождении. Выявленные факторы риска целесообразно учитывать при подготовке пациенток с миастенией к беременности и родам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Longo DL, Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375: 2570–81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996.
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology 2010; 10 (1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46
4. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 121 (2): 129–38.
5. Mizejewski GJ. Autoimmune Disorders during Pregnancy: Effects of Biomarkers on Maternal Serum Screening and Course of Disease. Curr Women's Health Rev 2016; 12 (2): 95–104. DOI: 1573-4048/16
6. Gilhus NE, Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. Eur J Neurol 2018; 25 (12): 1402–9. DOI: 10.1111/ene.13788
7. Bansal R, Goyal MK, Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. Indian J Pharmacol 2018; 50 (6): 302. DOI: 10.4103/ijp.IJP_452_17
8. Santos E, Braga A, Gabriel D et al. MuSK myasthenia gravis and pregnancy. Neuromuscul Disord 2018; 28 (2): 150–53. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.014
9. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. Neurol Clin 2018; 36 (2): 355–65. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.005
10. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. Neurol Clin 2019; 37 (1): 113–20. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.003
11. Eymard B. Neonatal myasthenia gravis clinical and pathophysiological aspects. Adv Organ Biol 1997; 2: 235–47. DOI: 10.1016/S1569-2590(08)60188-3
12. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55 (1): 16–23. DOI: 10.1212/WNL.55.1.16
13. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997.
14. Chang C. Neonatal autoimmune diseases: a critical review. J Autoimmun 2012; 38 (2–3): J223–J238. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.018
15. Djelms J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 104 (1): 21–5.
16. Ramirez C, Delrieu O, Stojkovic T et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase. Rev Neurol 2006; 162 (3): 330–8.
1. Longo DL, Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016; 375: 2570–81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
2. Kuzin M.I., Gekht B.M. Myasthenia. Moscow: Medicina / Myasthenia Gravis. Moscow: Medicine, 1996. [in Russian]
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurology 2010; 10 (1): 46. DOI: 10.1186/1471-2377-10-46
4. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A et al. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 121 (2): 129–38.
5. Mizejewski GJ. Autoimmune Disorders during Pregnancy: Effects of Biomarkers on Maternal Serum Screening and Course of Disease. Curr Women's Health Rev 2016; 12 (2): 95–104. DOI: 1573-4048/16
6. Gilhus NE, Hong Y. Maternal myasthenia gravis represents a risk for the child through autoantibody transfer, immunosuppressive therapy and genetic influence. Eur J Neurol 2018; 25 (12): 1402–9. DOI: 10.1111/ene.13788
7. Bansal R, Goyal MK, Modi M. Management of myasthenia gravis during pregnancy. Indian J Pharmacol 2018; 50 (6): 302. DOI: 10.4103/ijp.IJP_452_17
8. Santos E, Braga A, Gabriel D et al. MuSK myasthenia gravis and pregnancy. Neuromuscul Disord 2018; 28 (2): 150–3. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.014
9. Hamel J, Ciafaloni E. An Update: Myasthenia Gravis and Pregnancy. Neurol Clin 2018; 36 (2): 355–65. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.01.005
10. Waters J. Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. Neurol Clin 2019; 37(1): 113–20. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.09.003
11. Eymard B. Neonatal myasthenia gravis clinical and pathophysiological aspects. Adv Organ Biol 1997; 2: 235–47. DOI: 10.1016/S1569-2590(08)60188-3
12. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55 (1): 16–23. DOI: 10.1212/WNL.55.1.16
13. Gekht B.M., Kasatkina L.F., Samoylov M.I., Sanadze A.G. Electromiography in diagnostic of nervno-myshechnykh zabolevaniy. Taganrog: Publishing House TSURE, 1997. [in Russian]
14. Chang C. Neonatal autoimmune diseases: a critical review. J Autoimmun 2012; 38 (2–3): J223–J238. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.018
15. Djelms J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 104 (1): 21–5.
16. Ramirez C, Delrieu O, Stojkovic T et al. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase. Rev Neurol 2006; 162 (3): 330–8.

17. Шмит'ко А.Д., Новикова С.В., Боcharова И.И. и др. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу анти-тел класса IgG в системе мать-плацента-плод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 6: 27–31.
18. Hesselmanns LFGM, Jennekens FGI, Van den Oord CJM et al. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993; 236 (3): 553–62. DOI: 10.1002/ar.1092360315
19. Gardnerova M, Eymard B, Morel E et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997; 48 (1): 50–4. DOI: 10.1212/wnl.48.1.50
20. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Archives of medical science: AMS* 2016; 12 (1): 10–24. DOI: 10.5114/aoms.2016.57578
21. Рабсон А., Роит А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир, 2006.
22. Jovandaric MZ, Despotovic DJ, Jesic MM, Jesic MD. Neonatal outcome in pregnancies with autoimmune myasthenia gravis. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35 (3): 167–72. DOI: 10.3109/15513815.2016.1164773
23. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord* 2008; 18 (6): 443–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.03.006
24. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52 (30): 447–52. DOI: 10.1212/wnl.52.3.447
17. Shmit'ko A.D., Novikova S.V., Bocharova I.I. et al. Mekhanizmy i faktory, vliiauiushchie na transplantsentarnuiu peredachu antitel klassa IgG v sisteme mat'-platsenta-plod. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa / Mechanisms and factors affecting the transplacental transfer of IgG in the mother-placenta-fetus system. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist* 2014; 6: 27–31. [in Russian]
18. Hesselmanns LFGM, Jennekens FGI, Van den Oord CJM et al. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993; 236 (3): 553–62. DOI: 10.1002/ar.1092360315
19. Gardnerova M, Eymard B, Morel E et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997; 48 (1): 50–4. DOI: 10.1212/wnl.48.1.50
20. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Archives of medical science: AMS* 2016; 12 (1): 10–24. DOI: 10.5114/aoms.2016.57578
21. Rabson A., Roit A., Delvz P. Osnovy meditsinskoi immunologii. Per. s angl. Moscow: Mir / Fundamentals of medical immunology: Transl. from English. Moscow: World, 2006. [in Russian]
22. Jovandaric MZ, Despotovic DJ, Jesic MM, Jesic MD. Neonatal outcome in pregnancies with autoimmune myasthenia gravis. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35 (3): 167–72. DOI: 10.3109/15513815.2016.1164773
23. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord* 2008; 18 (6): 443–6. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.03.006
24. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999; 52 (30): 447–52. DOI: 10.1212/wnl.52.3.447

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Хрущева Надежда Алексеевна, врач-невролог научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН; аспирант кафедры патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-2947>

Щербак Наталья Ивановна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-4301>

Шабалина Алла Анатольевна, канд. мед. наук, зав. лабораторией гемореологии, гемостаза и фармакокинетики, вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Костырева Марина Владимировна, канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики, ФГБНУ НЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5540-4833>

Nadezhda A. Khrushcheva, neurologist in advisory Department with neurogenic bladder disorders laboratory, Research Center of Neurology; Postgraduate at the Department of Human's Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-2947>

Natalya I. Shcherbakova, Doctor of Medical Science, Senior researcher in advisory Department with neurogenic bladder disorders laboratory, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0394-4301>

Alla A. Shabalina, PhD in Medicine, Head of laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, leading researcher, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9604-7775>

Marina V. Kostyeva, PhD in Medicine, researcher in laboratory of hemorheology, hemostasis and pharmacokinetics, Research Center of Neurology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5540-4833>

Применение дарбэпоэтина альфа у детей грудного возраста

А.В. Щеголев¹, Г.З. Суфианова², А.А. Суфианов^{3,4}, Н.Е. Иванова³, М.С. Хлесткина^{2,3}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Тюмень, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Тюмень, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Среди соматической патологии у детей раннего возраста наиболее часто встречается анемический синдром. До последнего времени самым распространенным методом коррекции анемии являлась гемотрансфузия, позволяющая быстро восстановить нормальные показатели гемоглобина, несмотря на большой риск возникновения осложнений. Главным недостатком этого способа является кратковременность положительного эффекта, и без повторных, а иногда и множественных переливаний препаратов донорской крови анемия быстро прогрессирует. Альтернативой может стать использование препаратов эритропоэтина, назначение которых способствует увеличению уровня гемоглобина и эритроцитов в крови путем стимулирования процессов эритропоэза в костном мозге. Современным стимулятором эритропоэза и антианемическим препаратом, зарегистрированным в Российской Федерации, является дарбэпоэтин альфа. При его создании использовался новый подход, направленный на увеличение числа остатков сиаловых кислот и степени гликолизации. Это привело к достижению оптимального соотношения между активностью препарата и периодом полужизни, что позволило назначать его с большими временными интервалами между введениями. В настоящее время имеются данные об эффективном и безопасном применении дарбэпоэтина альфа у недоношенных новорожденных, с низкой массой тела, при анемии, энцефалопатии, хронической болезни почек.

Ключевые слова: анемия, эритропоэз, дарбэпоэтин альфа, педиатрия, новорожденные, недоношенные.

Рубрики Mesh:

ЭРИТРОПОЭЗ - ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

АНЕМИЯ - ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА - ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ - ФАРМАКОЛОГИЯ

МЛАДЕНЕЦ

Для цитирования: Щеголев А.В., Суфианова Г.З., Суфианов А.А. и др. Применение дарбэпоэтина альфа у детей грудного возраста. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 63–69. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.63-69

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Иванова Наталья Евгеньевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии»

Адрес: ул. 4 км Червишевского тракта, д. 5, г. Тюмень, 625032, Россия

E-mail: natalyai2014@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 16.04.2019

Статья принята к печати: 19.06.2019

The use of darbepoetin alpha in infants

Alexey V. Shchegolev¹, Galina Z. Sufianova², Albert A. Sufianov^{3,4}, Natalia E. Ivanova³,
Maria S. Khlestkina^{2,3}

¹Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

³Federal Center of Neurosurgery, Tyumen, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Among the somatic pathology in young children, the most common is anemic syndrome. Until recently, the commonest method for correction of anemia was hemotransfusion, which allows to restore normal hemoglobin quickly, but has the high risk of complications. The main disadvantage of this method is the short-term positive effect and necessity of repeating donor red blood cell transfusions to prevent rapid progression of anemia. The currently available alternative is the use of an erythropoiesis-stimulating agent, which increases the level of hemoglobin and red blood cells in the blood by stimulating of erythropoiesis in the bone marrow. Modern erythropoiesis-stimulating agent and anti-anemic drug, registered in Russian Federation, is darbepoetin alpha. When developing this drug, a new approach was used to increase the number of sialic acid residues and the degree of glycolysis. This helped to achieve an optimal ratio between the activity and the half-life period of the drug and made possible to prescribe it with longer intervals between injections. Currently, there is evidence of effective and safe use of darbepoetin alpha in premature infants with low body weight, anemia, encephalopathy and chronic kidney disease.

Keywords: anemia, erythropoiesis, darbepoetin alfa, pediatrics, infants, premature infants.

MESH terms:

ERYTHROPOIESIS - DRUG EFFECTS

ANEMIA - DRUG THERAPY

DARBEPOETIN ALFA - THERAPEUTIC USE - PHARMACOLOGY

INFANT

For citation: Shchegolev A.V., Sufianova G.Z., Sufianov A.A. et al. The use of darbepoetin alpha in infants. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 63–69. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.63-69

CONTACT INFORMATION

Natalia E. Ivanova, anesthesiologist of the Department Anesthesiology and Reanimation of Federal Center of Neurosurgery

Address: 5 4th km Chervisheskiy tract, Tyumen, 625032, Russian Federation

E-mail: natalyai2014@yandex.ru

The article received: 16.04.2019

The article approved for publication: 19.06.2019

Список сокращений

ОР – относительный риск

ДИ – доверительный интервал

AUCinf (area under the curve) – объем распределения

препарата под кривой (зависимость концентрации от времени)

$T_{1/2}$ – период полувыведения

Анемией (от греческого an — отрицательная приставка и haima — кровь) называют группу заболеваний, которая характеризуется уменьшением количества эритроцитов и/или гемоглобина в крови.

В соответствии с рекомендацией Всемирной организации здравоохранения у детей в возрасте до 5 лет анемический синдром диагностируется при уровне гемоглобина ниже 110 г/л.

Ежегодно среди населения Российской Федерации регистрируется около 1 млн 360 тыс. случаев заболевания анемиями, из которых более 1/2 приходится на детей в возрасте 0–17 лет [1, с. 58, 2]. Наиболее высокая частота анемий отмечается у детей до 3 лет, что связано с недостаточной зрелостью органов системы кроветворения.

По данным отечественных авторов, распространенность анемии у детей в возрасте до 1 года составляет 8–40%. У новорожденных анемия развивается в 20% случаях. У недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) и гестационным возрастом менее 30 нед в первые месяцы жизни тяжелая анемия, требующая переливания эритроцитарной массы, развивается в 90% [3].

В настоящее время для клинического применения доступны следующие антианемические препараты, стимулирующие эритропоэз: препараты I поколения – рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа и бета и препарат следующего поколения – дарбэпоэтин альфа (Аранесп, Дарбэстим®). В группе препаратов I поколения зарегистрированы оригинальные эритропоэтины и их биофармацевтические аналоги: эритропоэтин альфа (Эпрекс®, Эпокрин® и др.) и эритропоэтин бета (Рекормон®, Веро-Эпоэтин, Эпостим®, Эритростим® и др.) [4, с. 125].

Эритропоэтины I поколения по своей химической структуре идентичны нативному эритропоэтину. Известно, что эритропоэтин – основной гормон кроветворения, является гликопротеидом, состоящим из цепи 165 аминокислот и карбоангидратной части. Последняя состоит из 1 О- и 3 N-связанных цепочек олигосахаридов, на концах которых находятся сиаловые группы, обеспечивающие биологическую активность всей молекулы [5, 6].

Исследования показали, что организм вырабатывает не одну гомогенную молекулу, а смесь различных изоформ, определяемых по числу свободных сиаловых остатков. Каждая изоформа обладает собственной биоактивностью. Наибольшей эритропоэтической активностью обладает изоформа 14, изоформы с меньшим числом остатков сиаловой кислоты имеют большее сродство к рецептору эритропоэтина, но более короткий период циркуляции [7]. Эти данные послужили основой для создания принципиально новой молекулы – дарбэпоэтина альфа с массой до 37,1 кДа, имеющей 5 участков гликозилирования и 22 свободные сиаловые группы. Таким образом, дарбэпоэтин альфа отличается от других препаратов эритропоэтина высоким содержанием углеводов и сиаловых остатков, более высокой молекулярной массой и увеличенным отрицательным зарядом [8, с. 103]. Дарбэпоэтин альфа имеет меньшее сродство к рецептору, чем эритропоэтины альфа и бета, что перевешивается значительно большей биологической активностью и примерно втрое

большим периодом полувыведения ($T_{1/2}$), чем у препарата Рекормон® (Resormon®) [9].

Исследователи полагают, что подобно эритропоэтину дарбэпоэтин альфа, связываясь с рецепторами клеток-предшественников эритропоэза, активирует внутриклеточные сигнальные механизмы и способствует пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток эритроидного ростка [10]. Также установлено, что гемопоэтическая активность у дарбэпоэтина альфа, используемого 1 раз в неделю, в 13–14 раз выше, чем у рекомбинантного человеческого эритропоэтина [11].

В отечественных литературных источниках все чаще встречаются упоминания о применении дарбэпоэтина альфа для коррекции анемии у пациентов разного возраста, включая детей от 3 лет, но отсутствуют данные по применению этого лекарственного препарата у детей грудного возраста. Вместе с тем в зарубежной литературе первое упоминание о применении указанного стимулятора эритропоэза у новорожденных и детей младше 1 года зарегистрировано более 20 лет назад. Существуют немногочисленные иностранные публикации, свидетельствующие об эффективном и безопасном применении дарбэпоэтина альфа в педиатрической практике у детей младше 1 года и новорожденных.

Цель обзора: обобщить данные исследований по применению дарбэпоэтина альфа у детей грудного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ опубликованных исследований по применению дарбэпоэтина альфа у детей младше 1 года. Поиск осуществлялся в системе PubMed, глубина поиска – с января 1995 по декабрь 2018 г. Ключевые слова поиска на английском: darbepoetin, infant.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние на стимуляцию эритропоэза

Наибольшее число исследований посвящено применению дарбэпоэтина альфа для лечения анемии. Т. Warwood и соавт. в 2005 г. провели ретроспективное исследование, в котором приняли участие 12 недоношенных новорожденных в возрасте младше 32 нед гестации, имеющие при рождении массу тела менее 1500 г и исходный уровень гемоглобина 105 г/л и ниже, которым однократно подкожно вводился дарбэпоэтин альфа. Шестерым пациентам препарат вводился в дозе 1 мкг/кг, еще 6 пациентам – 4 мкг/кг. Фармакодинамические и фармакокинетические данные этой работы свидетельствуют о том, что для стимуляции эритропоэза новорожденным требовалось введение дарбэпоэтина альфа в более высоких дозах и за более короткий интервал времени, чем взрослым пациентам [10].

В работе, опубликованной в 2011 г., эти же авторы предположили, что трансфузия эритроцитарной массы новорожденным (>14 дней после рождения) с очень низкой массой тела может вызывать уменьшение ретикулоцитов в крови, сохраняющееся в течение 7–10 дней, а однократная доза дарбэпоэтина альфа способна увеличивать содержание ретикулоцитов. Учеными проведено исследование с участием 20 новорожденных с очень низкой массой тела. Пациенты были рандомизированы на 2 группы (1:1): в контрольной группе гемотрансфузия проводилась без введения дарбэпоэтина альфа, в исследуемой группе после каждой выполненной гемотрансфузии вводили однократно подкожно дарбэпоэтин альфа в дозе 10 мкг/кг. Через 7 и 10 дней после гемотрансфузии определяли уровень гематокрита и подсчитывали количество ретикулоцитов в крови. Через 7–10 дней после гемотрансфузии прирост уровня гематокрита был статистически значимо больше в группе дарбэпоэтина альфа по сравнению с контролем: $12,4 \pm 2,7$ против $8,1 \pm 4,9$ соответственно ($p=0,033$). При этом в группе дарбэпоэтина альфа уровень ретикулоцитов повышался (на $177 \pm 120 \times 10^3/\text{мкл}$), а в группе контроля снижался (на $85 \pm 62 \times 10^3/\text{мкл}$), разница статистически значима ($p<0,0001$). Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что гемотрансфузия новорожденным с очень низкой массой тела подавляет ретикулоцитоз, тогда как даже однократное введение дарбэпоэтина альфа препятствует этому [12].

В 2013 г. R. Ohls и соавт. провели рандомизированное исследование с участием 102 младенцев в возрасте 48 ч и менее и имеющих при рождении массу тела от 500 до 1250 г [13]. Дети были разделены на 3 группы: в 1-й — пациенты получали дарбэпоэтин альфа подкожно 1 раз в неделю в дозе 10 мкг/кг, во 2-й — вводился эритропоэтин подкожно в дозе 400 ед/кг трижды за неделю, в 3-й — применялся плацебо-препарат. Кроме этого, все дети дополнительно получали препараты железа, фолиевую кислоту, витамин Е, при необходимости гемотрансфузию. Младенцам в группах дарбэпоэтина альфа и эритропоэтина требовалось значительно меньше гемотрансфузий: $1,2 \pm 2,4$ и $1,2 \pm 1,6$ соответственно против $2,4 \pm 2,9$ в группе плацебо ($p=0,015$), и меньшее число доноров на одного ребенка: $0,7 \pm 1,2$ и $0,8 \pm 1,0$ соответственно против $1,2 \pm 1,3$ в группе плацебо ($p=0,044$). Уровень гематокрита и абсолютное число ретикулоцитов были статистически значимо выше в группах дарбэпоэтина альфа и эритропоэтина, чем в группе плацебо. Ученые сделали вывод, что препараты эритропоэтина могут служить в качестве вспомогательного средства к гемотрансфузии для поддержания нормального количества эритроцитов у недоношенных новорожденных [13].

Фармакокинетика и профиль безопасности

В 2015 г. M. Baserга и соавт. исследовали профиль безопасности дарбэпоэтина альфа у 30 новорожденных в возрасте 36 нед гестации и более с энцефалопатией, для лечения которой применялась терапевтическая гипотермия [14]. Участников исследования рандомизировали на 3 группы (1:1:1): в 1-й — вводился препарат плацебо, во 2 и 3-й — дважды вводился дарбэпоэтин альфа внутривенно — в течение первых 12 ч после рождения (во время гипотермии) и на 7-е сутки после рождения (в состоянии нормотермии). Во 2-й группе доза дарбэпоэтина альфа была низкой и составила 2 мкг/кг, в 3-й — высокой, 10 мкг/кг. После введения в первые 12 ч после рождения во 2-й группе (2 мкг/кг) $T_{1/2}$ препарата дарбэпоэтин альфа составлял 24 ч, объем распределения препарата под кривой «концентрация–время» (AUC_{inf}) составил $26,555 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$. В 3-й группе (10 мкг/кг) $T_{1/2}$ был 32 ч, AUC_{inf} — $180,886 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$.

Клиренс препарата определен для первой дозы из-за ограниченного времени отбора проб после второй дозы. Его значения в группах не отличались и не зависели от вводимой дозы: во 2-й группе клиренс равен 0,05 л/ч, в 3-й — 0,04 л/ч. При использовании дарбэпоэтина альфа на 7-е сутки после рождения $T_{1/2}$ во 2-й группе составлял 26 ч, AUC_{inf} — $10,790 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$, в 3-й — 35 ч, AUC_{inf} — $56,233 \text{ ч} \times \text{МЕ/мл}$ ($p<0,01$). AUC_{inf} 2 и 3-й групп отличались из-за разницы в количестве вводимого препарата в каждой из групп лечения. Значения AUC_{inf} существенно различались при сравнении 1 и 2-й дозы в каждой группе лечения, причем AUC_{inf} во 2-й группе уменьшался на 60%, а в 3-й — на 70%. Это может быть связано с разницей в температурах тела новорожденных в промежутках между двумя введениями, так как 1-я доза вводилась в условиях гипотермии. Фармакокинетический анализ в настоящем исследовании показывает, что высокие дозы дарбэпоэтина альфа, вводимые 1 раз во время гипотермии и повторно через 7 дней, хорошо переносятся и достигают эффективной концентрации в плазме. При оценке в течение 1 мес частота неблагоприятных исходов (гипотензия, нарушение функции печени и почек, судороги, летальный исход) не отличалась между группами, таким образом, доказана безопасность использования высоких доз препарата [14].

Дополнительные эффекты

В последние годы опубликованы исследования, в которых изучались потенциальные нейропротективные эффекты препаратов эритропоэтина. Так, R. Ohls и соавт. в 2014 г., изучив нейропротективные свойства дарбэпоэтина альфа, предположили, что применение данного препарата улучшает неврологические исходы у недоношенных новорожденных. Это послужило обоснованием для проведения мно-

гоцентрового рандомизированного исследования с участием 80 новорожденных в возрасте $27,7 \pm 1,8$ нед гестации; средняя масса тела составила 946 ± 196 г [15]. Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й — вводился эритропоэтин трижды в неделю в дозе 400 ед/кг (29 детей), во 2-й — дарбэпоэтин альфа однократно в течение 1 нед в дозе 10 мкг/кг (27 детей), в 3-й — применялся плацебо-препарат (24 ребенка). Исходные характеристики: масса тела при рождении и гестационный возраст — сопоставимы в группах. Оценка младенцев проводилась в возрасте от 18 до 22 мес с использованием шкалы младенческого развития Бейли-III (оценка постоянства объектов, антропометрических данных, зрительного анализатора и слуха). Анализ полученных данных выявил более высокие когнитивные показатели в группах эритропоэтина ($97,9 \pm 14,3$ балла) и дарбэпоэтина альфа ($96,2 \pm 7,3$ балла), чем в группе плацебо ($88,7 \pm 13,5$ балла). Разница между группами лечения по сравнению с группой контроля статистически значима. Авторы пришли к заключению, что применение препаратов эритропоэтина может оказаться полезным в улучшении долгосрочных когнитивных исходов у недоношенных детей [15].

В 2017 г. в Кокрейновской библиотеке опубликован систематический обзор A. Ohlsson и S. Aher по применению стимуляторов эритропоэза у недоношенных детей или детей с низкой массой тела при рождении [16]. Обзор включал 34 исследования с участием 3643 детей. Оценивались эффективность и безопасность эритропоэтина и/или дарбэпоэтина альфа, применение которых было начато в сроки до 8 дней после рождения, в сравнении с плацебо или отсутствием вмешательства. Критериями эффективности служили: число трансфузий эритроцитарной массы, частота неблагоприятных неврологических исходов и некротизирующего энтероколита новорожденных.

При оценке первичных конечных точек установлено преимущество препаратов эритропоэтина/дарбэпоэтина альфа по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательств: снижалась необходимость трансфузий одной или более доз эритроцитарной массы — относительный риск (ОР) 0,79 (95% доверительный интервал — ДИ 0,75–0,85), снижался общий объем эритроцитов, перелитых одному ребенку, уменьшалась частота развития некротизирующего энтероколита новорожденных — ОР 0,69 (95% ДИ 0,52–0,91), уменьшалась частота «любых нарушений развития нервной системы», оцененной в возрасте от 18 до 22 мес, — ОР 0,62 (95% ДИ 0,48–0,80).

В качестве вторичных конечных точек в возрасте 18–24 мес оценивался индекс психического развития по Бейли-II. В группах, получавших эритропоэтин/дарбэпоэтин альфа, средние значения индекса были больше, чем в группах плацебо или отсутствия

вмешательств: разница средневзвешенных средних составила 8,22 балла (95% ДИ 6,52–9,92).

Значимых различий по частоте летальных исходов между группами лечения и контроля не отмечено. Вместе с тем в группах, получавших препараты эритропоэтина/дарбэпоэтин альфа, снижалась частота внутрижелудочковых кровоизлияний 3 и 4-й степени — ОР 0,60 (95% ДИ 0,43–0,85) и перивентрикулярной лейкомаляции — ОР 0,66 (95% ДИ 0,48–0,92).

Авторы обзора считают необходимым дальнейшее изучение нейропротективного эффекта препаратов эритропоэтина/дарбэпоэтина альфа. В настоящее время проводится несколько исследований, посвященных этой проблеме.

Еще одним показанием для возможного применения дарбэпоэтина альфа служит хроническая болезнь почек. A. Libudzic-Nowak и соавт. в 2018 г. описали 3 младенцев в возрасте 1, 4 и 7 мес с почечной недостаточностью, уровень гемоглобина у которых после применения дарбэпоэтина альфа увеличился на 10,7–12 г/дл по сравнению с исходным. Прирост гемоглобина у пациента в возрасте 1 мес наблюдался через 11 нед после введения препарата, у ребенка 4 мес — через 19 нед и у 7-месячного — через 22 нед, при этом побочных эффектов не зарегистрировано. Авторами отмечено, что пациентам младше 1 года требуется более высокая дозировка дарбэпоэтина альфа (от 1,2 до 2,9 мкг/кг в месяц) по сравнению с детьми старшего возраста [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дарбэпоэтин альфа прежде всего применяется в качестве эффективного средства при лечении и профилактике анемий различного происхождения и анемий, связанных с недостаточной продукцией эндогенного эритропоэтина, для снижения необходимости в переливании крови. У недоношенных новорожденных (<32 нед гестации) с низкой массой тела (<1500 г), имеющих уровень гемоглобина 105 г/л и менее, препарат, стимулируя эритропоэз, увеличивает гематокрит и число ретикулоцитов в крови, уменьшает потребность в гемотрансфузиях и число доноров, выступая в качестве вспомогательного к гемотрансфузии средства. Учитывая фармакодинамику препарата, для стимуляции эритропоэза новорожденным требуется введение дарбэпоэтина альфа в более высоких дозах и за более короткий интервал времени, чем взрослым пациентам. Однако в целом общая доза и частота введения по сравнению с препаратами эритропоэтина I поколения существенно ниже.

Исследования, проведенные в последние годы, показали дополнительный нейропротективный потенциал препарата и его высокий профиль безопасности. При энцефалопатии недоношенных в возрасте гестации от менее 28 до 36 нед и более и низкой

массой тела — 946 г и менее дарбэпоэтин альфа уменьшает частоту ближайших осложнений — тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции и улучшает отдаленные результаты: в возрасте от 1,5 до 2 лет отмечаются снижение частоты нарушений развития нервной системы и более высокие когнитивные показатели по шкале младенческого развития по Бейли.

С учетом изложенного одним из новых направлений изучения дарбэпоэтина альфа у недоношен-

ных служит его нейропротективный эффект. Другие потенциальные эффекты — энтеропротекция (профилактика некротизирующего энтероколита новорожденных) и применение при хронической болезни почек у детей первого года жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина, 2001.
2. Федина Н.В., Моршчакова Е.Ф., Камушкина О.Н. и др. Диагностика и лечение анемий у детей раннего возраста с неадекватной выработкой эндогенного эритропоэтина: предварительные результаты применения эпекса (препарата рекомбинантного человеческого эритропоэтина). Международный журнал современной практики. 2000; 6: 62–5.
3. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В., Белоусов Д.Ю. Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России. Качественная клиническая практика. 2008; 2: 71–8.
4. Бисярина В.П., Казакова Л.М. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста. М.: Медицина, 1979.
5. Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J Perinat Med 1995; 23: 13–7.
6. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике. Терапевтический архив. 1990; 11: 141–5.
7. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (4): 2–9. DOI: 10.1093/ndt/gfm160
8. Robinson DM, Stephanie EE. Darbepoetin alfa. Its Use in Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Biodrugs 2005; 19 (5): 327–43. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2
9. Румянцев А.Г., Моршчакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003.
10. Warwood TL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? J Perinatol 2011; 31 (11): 17–21.
11. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (3): 3–13. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_3.3
12. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates J Perinatol 2005; 25 (11): 725–30. DOI: 10.1038/sj.jp.7211387
13. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics 2013; 132 (1): 119–27. DOI: 10.1097/SIH.0000000000000323
1. Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Morozova V.T. et al. Laboratornaya diagnostika anemii: Posobie dlia vrachei / Laboratory diagnostics of anemia: manual for doctors. Tver, 2001. [in Russian]
2. Fedina N.V., Morshchakova E.F., Kamushkina O.N. et al. Diagnostika i lechenie anemii u detei rannego vozrasta s neadekvatnoi vyabotkoi endogennoego eritropoetina: predvaritel'nye rezul'taty primeneniia epreksa (preparata rekombinantnogo chelovecheskogo eritropoetina). Mezhdunarodnyi zhurnal sovremennoi praktiki / Diagnosis and treatment of anemia in children of early age with inadequate production of endogenous erythropoietin: preliminary results of the use of Eprex (of the drug recombinant human erythropoietin). International Journal of Contemporary Practice. 2000; 6: 62–5. [in Russian]
3. Belousov Yu.B., Omel'ianovskii V.V., Belousov D.Yu. Chetyre strategii lecheniia anemii u onkologicheskikh bol'nykh v Rossii. Kachestvennaia klinicheskaiia praktika / Four strategies for the treatment of anemia in cancer patients in Russia. Qualitative Clinical Practice. 2008; 2: 71–8.
4. Bisiarina V.P., Kazakova L.M. Zhelezodefitsitnaia anemiia u detei rannego vozrasta. Moscow: Meditsina / Iron deficiency anemia in young children, Moscow: Medicine, 1979. [in Russian]
5. Spivak JL. Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease. J Perinat Med 1995; 23: 13–7.
6. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Yu. Eritropoetin: biologicheskie svoistva i primenenie v klinike. Terapevticheskii arkhiv / Erythropoietin: biological properties and application in clinic. Therapeutic Archive. 1990; 11: 141–5.
7. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (4): 2–9. DOI: 10.1093/ndt/gfm160
8. Robinson DM, Stephanie EE. Darbepoetin alfa. Its Use in Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Biodrugs 2005; 19 (5): 327–43. DOI: 10.1002/14651858.CD009297.pub2
9. Rumiantsev A.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D. Eritropoetin v diagnostike, profilaktike i lechenii anemii / Erythropoietin in the diagnosis, prevention and treatment of anemia. Moscow, 2003. [in Russian]
10. Warwood TL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Very low birth weight infants qualifying for a 'late' erythrocyte transfusion: does giving darbepoetin along with the transfusion counteract the transfusion's erythropoietic suppression? J Perinatol 2011; 31 (11): 17–21.
11. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (3): 3–13. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_3.3
12. Warwood TL, Ohls RK, Wiedmeier SE et al. Single-dose darbepoetin administration to anemic preterm neonates J Perinatol 2005; 25 (11): 725–30. DOI: 10.1038/sj.jp.7211387
13. Ohls RK, Christensen RD, Kamath-Rayne BD et al. A randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics 2013; 132 (1): 119–27. DOI: 10.1097/SIH.0000000000000323

14. *Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK et al.* Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res* 2015; 78 (3): 315–22. DOI: 10.1038/pr.2015.101
15. *Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD et al.* Lowe Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
16. *Ohlsson A, Aher SM.* Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
17. *Libudzic-Nowak AM, Cachat F, Pascual M et al.* Darbepoetin Alfa in Young Infants With Renal Failure: Single Center Experience, a Case Series and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2018; 18 (6): 398–402. DOI: 10.3389/fped.2018.00398
14. *Baserga MC, Beachy JC, Roberts JK et al.* Darbepoetin administration to neonates undergoing cooling for encephalopathy: a safety and pharmacokinetic trial. *Pediatr Res* 2015; 78 (3): 315–22. DOI: 10.1038/pr.2015.101
15. *Ohls RK, Kamath-Rayne BD, Christensen RD et al.* Lowe Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
16. *Ohlsson A, Aher SM.* Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub5
17. *Libudzic-Nowak AM, Cachat F, Pascual M et al.* Darbepoetin Alfa in Young Infants With Renal Failure: Single Center Experience, a Case Series and Review of the Literature. *Front Pediatr* 2018; 18 (6): 398–402. DOI: 10.3389/fped.2018.00398

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники анестезиологии и реаниматологии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Суфианов Альберт Акрамович, д-р мед. наук, профессор, главный врач ФГБУ ФЦН; зав. кафедрой нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Иванова Наталья Евгеньевна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-0332>

Хлесткина Мария Сергеевна, старший преподаватель кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ТГМУ; врач клинический фармаколог ФГБУ ФЦН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Alexey V. Shchegolev, Doctor of Medical Science, Professor, Colonel of medical service, Head of Department and Clinic of Anaesthesiology and Resuscitation, Kirov Military Medical Academy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Galina Z. Sufianova, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Pharmacology Department, Tyumen State Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1291-0661>

Albert A. Sufianov, Doctor of Medical Science, Professor, Chief of Federal Center of Neurosurgery; Head of Neurosurgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-0385>

Natalia E. Ivanova, anesthesiologist, Anaesthesiology and Resuscitation Department, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3151-0332>

Maria S. Khlestkina, Associate Professor, Pharmacology Department, Tyumen State Medical University; clinical pharmacologist, Federal Center of Neurosurgery. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5966-8916>

Одноэтапное лапароскопическое лечение хронических воспалительных осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки

Э.А. Галлямов, Ю.Б. Бусырев, И.В. Горбачева, В.А. Дугин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия

Аннотация

Введение. Дивертикулез ободочной кишки – одно из наиболее распространенных заболеваний кишечника. В последние годы отмечается тенденция к омоложению возраста дебюта дивертикулярной болезни (ДБ), а также к более частому развитию осложнений у лиц молодого и среднего возраста. Большинство вмешательств при плановом оперативном лечении осложнений ДБ выполняется двухэтапно лапаротомным доступом. Одноэтапные лапароскопические вмешательства представляют собой относительно новый подход к лечению.

Описание случая. Пациент 40 лет госпитализирован в отделение хирургии с жалобами на выделение воздуха при мочеиспускании и ноющую боль в нижних отделах живота. Амбулаторное обследование исключило патологию предстательной железы и выявило инфильтрат между мочевым пузырем и сигмовидной кишкой. Комплексное обследование, включавшее цистоскопию, колоноскопию, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастированием показало наличие хронического параколического инфильтрата и пузырно-кишечного свища, которые осложнили латентное течение ДБ ободочной кишки. Одноэтапно проведены лапароскопическое вскрытие перивезикального абсцесса, резекция сигмовидной кишки, формирование десцендоректоанастомоза. Интра- и послеоперационных осложнений не наблюдалось, динамическое наблюдение и контрольное обследование через 6 мес показали отсутствие симптомов.

Обсуждение. Одноэтапная лапароскопическая операция при лечении хронических воспалительных осложнений ДБ толстой кишки – доступная в настоящее время процедура, которая позволяет в короткие сроки избавить пациентов от симптомов и имеет хорошие ближайшие и отдаленные результаты. Условием применения этой методики служит достаточный опыт лапароскопической хирургии брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Ключевые слова: дивертикулит, абсцесс, сигмо-везикальный свищ, лапароскопия, анастомоз.

Рубрики MeSH:

ТОЛСТОЙ КИШКИ ДИВЕРТИКУЛИТ - ОСЛОЖНЕНИЯ - - ХИРУРГИЯ

АБСЦЕСС - ЭТИОЛОГИЯ - - ТЕРАПИЯ

ЛАПАРОСКОПИЯ - МЕТОДЫ

АНАСТОМОЗ ХИРУРГИЧЕСКИЙ - МЕТОДЫ

ТОЛСТАЯ КИШКА - ПАТОФИЗИОЛОГИЯ - - ХИРУРГИЯ

Для цитирования: Галлямов Э.А., Бусырев Ю.Б., Горбачева И.В., Дугин В.А. Одноэтапное лапароскопическое лечение хронических воспалительных осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки. Сеченовский вестник. 2019; 10 (2): 70–76. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.70-76

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Горбачева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 598-06-94

E-mail: irvic2@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 19.03.2019

Статья принята к печати: 29.05.2019

One-stage laparoscopic treatment of chronic inflammatory complications of diverticular colon disease

Eduard A. Gallyamov, Yuri B. Busyrev, Irina V. Gorbacheva, Valentin A. Dugin
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Diverticulosis of the colon is one of the most common diseases of the intestine. In recent years, there has been an increasing tendency for diverticular disease (DD) to manifest itself at earlier age, as well as to the more frequent development of complications in young and middle-aged people. Most interventions for planned surgical treatment of DD complications are performed by two-stage access for laparotomy. One-stage laparoscopic intervention is a relatively new approach to treatment.

Case report. 40-year-old man was hospitalized in the surgical department with complaints of air release during urination and aching pain in the lower part of abdomen. Outpatient examination excluded the pathology of the prostate gland and revealed infiltration between the urinary bladder and sigmoid colon. A complex examination, including cystoscopy, colonoscopy, multispiral computed tomography with contrast, showed the presence of chronic paracolic infiltration and bladder-intestinal fistula, which complicated the latent course of colon DD. Laparoscopic opening the abscess, resection of the sigmoid colon, the formation of descendo-rectal anastomosis was performed in one-step. Intra- and postoperative complications were not observed, dynamic observation and control examination after 6 months showed no symptoms.

Discussion. One-stage laparoscopic surgery in the treatment of chronic inflammatory complications of colon DD is currently available procedure, which allows in a short time to relieve patients from symptoms and has good immediate and long-term results. The condition for the use of this technique is a sufficient experience of laparoscopic surgery of the abdominal cavity, retroperitoneal space and pelvis.

Keywords: diverticulitis, abscess, sigmoid-vesical fistula, laparoscopy, anastomosis.

MeSH terms:

DIVERTICULITIS, COLONIC - COMPLICATIONS - SURGERY

ABSCCESS - ETIOLOGY - THERAPY

LAPAROSCOPY - METHODS

ANASTOMOSIS, SURGICAL - METHODS

INTESTINE, LARGE - PHYSIOPATHOLOGY - SURGERY

For citation: Gallyamov E.A., Busyrev Yu. B., Gorbacheva I.V., Dugin V.A. One-stage laparoscopic treatment of chronic inflammatory complications of diverticular colon disease. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (2): 70–76. DOI: 10.26442/22187332.2019.2.70-76

CONTACT INFORMATION:

Irina V. Gorbacheva, PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation

Tel.: +7 (926) 598-06-94

E-mail: irvic2@yandex.ru

The article received: 19.03.2019

The article approved for publication: 29.05.2019

Список сокращений:

ДБ – дивертикулярная болезнь

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

Дивертикулез ободочной кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний кишечника в промышленно развитых странах. На протяжении многих лет считалось, что дивертикулез поражает преимущественно пожилых людей, достигая

распространенности до 65% к 85 годам, а среди лиц 40 лет и моложе наблюдается всего в 5% случаев [1].

У каждого четвертого пациента с дивертикулезом развивается дивертикулярная болезнь (ДБ), при этом 15% пациентов нуждаются в экстренной госпитали-

зации [2–4]. Клинические проявления при данной патологии варьируют от чувства незначительного дискомфорта до резкой боли в животе. Среди причин госпитализаций доминируют: перфорация дивертикула, кишечное кровотечение и воспалительные осложнения, наиболее частым из которых служит острый дивертикулит [3–5]. При распространении воспалительного процесса с дивертикула на брыжейку сигмовидной ободочной кишки, большой сальник, тонкую кишку и органы малого таза происходит формирование паракишечного инфильтрата, который при отсутствии своевременного лечения приводит к формированию хронических воспалительных осложнений, в том числе свищей, частота образования которых составляет от 4 до 20% [1].

В исследованиях конца 1990-х — начала 2000-х годов сообщается об увеличении частоты ДБ среди молодых пациентов. Так, по данным крупнейшей общедоступной базы данных по стационарному лечению в США (Nationwide Inpatient Sample) из 267 тыс. госпитализаций по поводу острого дивертикулита в период между 1998 и 2005 гг. наиболее высокий рост заболеваемости установлен в группе от 18 до 44 лет. У молодых отмечено более агрессивное течение заболевания, пятикратное увеличение риска развития осложнений, таких как образование свищей, что требует большего объема хирургического вмешательства, чем у пожилых пациентов [6].

Хирургическая тактика лечения пациентов с осложненной ДБ значительно варьирует в зависимости от обширности осложнений, определенных характеристик больного, оснащенности центра и опыта хирурга. Большинство вмешательств при плановом оперативном лечении осложнений ДБ выполняется двухэтапно лапаротомным доступом.

В представленном клиническом наблюдении демонстрируется возможность применения лапароскопической техники для одноэтапного хирургического лечения у больного с хроническими воспалительными осложнениями ДБ — параколическим абсцессом и сигмо-везикальным свищем.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 40 лет направлен в отделение хирургии с жалобами на выделение воздуха при мочеиспускании и ноющую боль в нижних отделах живота, которые впервые появились за 6 мес до госпитализации. Амбулаторно осмотрен урологом: при ректальном исследовании по передней стенке прямой кишки на высоте 7 см от ануса пальпировался плотный инфильтрат. Ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза выявило образование неоднородной эхогенности между мочевым пузырем и сигмовидной кишкой размером 10×15 см. Уровень общего простатического специфического антигена находился в пределах референсных значений (2,5 нг/мл).

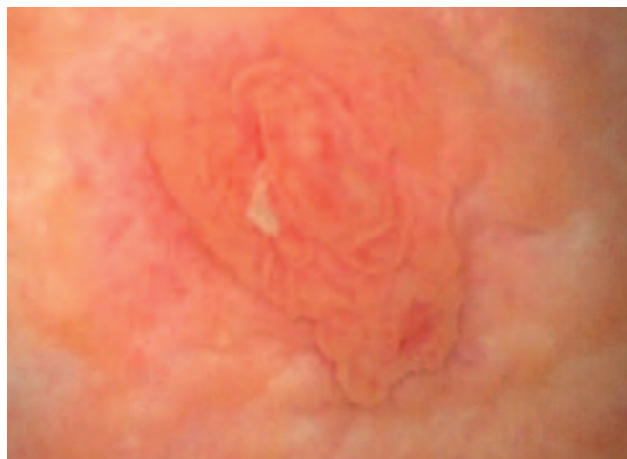


РИС. 1. Цистоскопическая картина: участок грануляций в зоне предполагаемого свища.

FIGURE 1. Cystoscopic picture: part of granulation tissue in the area of the suspected fistula.

Указаний в анамнезе на запоры, гематохезию, прием лекарственных препаратов нет. В левой подвздошной области пальпируется инфильтрат без четких контуров, безболезненный, ограниченно подвижный. Общих симптомов (лихорадки, снижения массы тела), симптомов со стороны других органов и систем не обнаружено.

Общий анализ крови: лейкоциты $10,4 \times 10^9$, без сдвига лейкоцитарной формулы влево.

Общий анализ мочи: незначительная лейкоцитурия до 10–15 в поле зрения, посев мочи — роста нет.

На первом этапе обследования по рекомендации уролога выполнена цистоскопия. Выявлены участок ярко гиперемированной слизистой и грануляций размером 1,5×2,0 см по задней стенке мочевого пузыря выше устья левого мочеточника, инфильтрация стенки мочевого пузыря в этой зоне (рис. 1). Заподозрен внутренний пузырно-кишечный свищ неясной этиологии. Поступления воздуха и кала во время исследования не отмечено. Гистологическое исследование стенки мочевого пузыря не обнаружило признаков онкопроцесса и специфического поражения; изменения соответствовали хроническому воспалению.

Выполнена колоноскопия: обнаружены дивертикулы нисходящей и сигмовидной кишки. Устье дивертикула в сигмовидной кишке несколько гиперемировано, поступления патологического отделяемого из его зоны не отмечено, стенка кишки в области дивертикула несколько инфильтрирована. Сигмовидная кишка фиксирована и деформирована, возможно за счет перипроцесса. При гистологическом исследовании данных за опухолевый рост не получено; описаны признаки хронического воспаления.

На следующем этапе диагностического поиска проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Выявлены инфильтрат размером 10×8 см, интимно прилежа-



РИС. 2. МСКТ. Предполагаемый пузырно-кишечный свищ обозначен стрелкой: *a* — сагиттальная проекция; *б* — аксиальная проекция.

FIGURE 2. Multispiral computed tomography. The suspected bladder-intestinal fistula is indicated by an arrow: *a* — sagittal projection; *b* — axial projection.

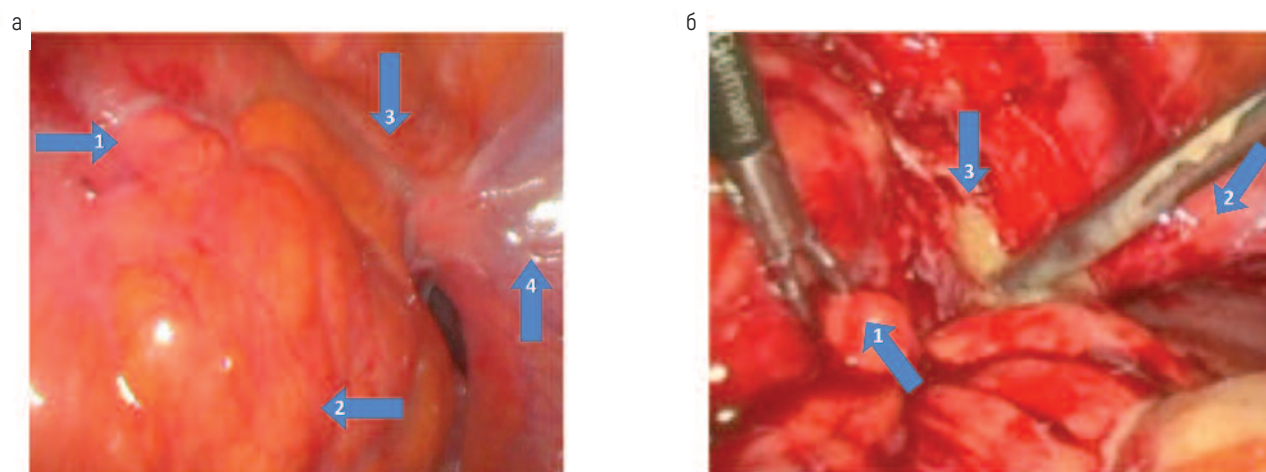


РИС. 3. Лапароскопия: *a* — инфильтрат малого таза, состоящий из сигмовидной кишки (1), ее брыжейки (2), тазовой брюшины (3), стенки мочевого пузыря (4); *б* — сигмовидная кишка и ее брыжейка (1) тупым путем отделены от брюшины и стенки мочевого пузыря (2), вскрылся абсцесс (3).

FIGURE 3. Laparoscopy: *a* — pelvic infiltrate, consisting of the sigmoid colon (1), its mesentery (2), pelvic peritoneum (3), urinary bladder wall (4); *b* — sigmoid colon and its mesentery (1) separated bluntly from the peritoneum and urinary bladder wall (2), opened abscess (3).

ший к стенке сигмовидной кишки и мочевого пузыря, утолщение стенок сигмовидной кишки и мочевого пузыря в зоне инфильтрата, сообщение между просветом мочевого пузыря и областью инфильтрата, единичные дивертикулы сигмовидной и нисходящей кишки (рис. 2). Дополнительных патологических образований, свободного газа и кишечных уровней не выявлено.

Основываясь на клинических данных и результатах обследования, сформулирован клинический диагноз: ДБ ободочной кишки, латентное течение, хронический параколический инфильтрат, пузырно-кишечный свищ.

Проведена лапароскопия: в малом тазу обнаружен гиперемированный инфильтрат, состоящий из сигмовидной кишки, ее брыжейки, интимно фик-

сированный к тазовой брюшине, задней стенки мочевого пузыря (рис. 3).

Сигмовидная кишка и ее брыжейка тупым путем отделены от брюшины и стенки мочевого пузыря; при этом вскрылся абсцесс и выделилось до 40 мл гноя с колибациллярным запахом (по данным посева выявлен рост *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli*, $\times 10^5$). Ткани инфильтрированы, хрящевидной плотности. Осмотр стенки мочевого пузыря не выявил ее дефектов при наполнении пузыря 400 мл раствора, подтекания жидкости не обнаружено. Отсутствие видимого дефекта стенки пузыря обусловлено минимальными размерами свищевого хода, который полностью облитерировался после разобщения инфильтрата, патологически измененной стенки кишки и вскрытия абсцесса.

В сигмовидной кишке, находящейся в инфильтрате, обнаружено перфорационное отверстие до 4–5 мм. Выполнена резекция сигмы: мобилизована брыжейка сигмовидной кишки, кишка пересечена и прошита аппаратом Echelon (Ethicon, Бельгия, США) на уровне верхнеампулярного отдела, затем сигма мобилизована проксимальнее инфильтрата, выведена в минилапаротомный разрез в левой подвздошной области. Брюшная стенка отграничена для предотвращения инфицирования. Инфильтрат отсечен (рис. 4.).

Патоморфологическое заключение: перфорация дивертикула сигмовидной кишки, с фибринозным воспалением, грануляционной тканью, кровоизлияниями, переходом воспаления на брыжейку сигмовидной кишки. По краям резекций строение толстой кишки сохранено.

В просвет кишки введена головка сшивающего аппарата CDH29 (Ethicon, Бельгия, США), фиксирована кисетным швом. Кишка погружена в брюшную полость. Рана послойно ушита. Через анальный канал проведен аппарат CDH29 и выполнен циркулярный аппаратный десцендоректоанастомоз в переднюю стенку прямой кишки. Затем наложен второй ряд узловых интракорпоральных разгрузочных укрепляющих швов. Проведены санация брюшной полости и дренирование зоны операции.

Таким образом, общий объем оперативного вмешательства: лапароскопическое вскрытие перивезикального абсцесса, резекция сигмовидной кишки, наложение десцендоректоанастомоза.

Операционное время составило 190 мин, объем кровопотери — 300 мл. Интра- и послеоперационных осложнений не было. Дренажи из брюшной полости этапно удалены, последний — на 4-е сутки после вмешательства. Жалоб на отхождение воздуха при мочеиспускании и ноющую боль в нижних отделах живота пациент после операции не предъявлял. Выписан на 8-е сутки после операции. Время послеоперационного наблюдения составило 6 мес: жалобы отсутствуют, стул регулярный, мочеиспускание не нарушено. Контрольное обследование показало проходимость анастомоза и единичный дивертикул нисходящей кишки без признаков воспаления по данным колоноскопии и отсутствие утолщения стенки мочевого пузыря, затеков контрастного вещества и инфильтративных изменений в брюшной полости по данным МСКТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика частоты дивертикулеза в Российской Федерации повторяет тенденцию промышленно развитых стран. Так, по данным Государственного научного центра колопроктологии, частота обнаружения дивертикулов ободочной кишки с 2002 по 2012 г. увеличилась в 2 раза и достигла 29% в 2012 г. [3]. Представленный случай подтверждает тенденцию к



РИС. 4. Макропрепарат инфильтрата.

FIGURE 4. Macrospecimens of infiltrate.

омоложению возраста дебюта ДБ, а также более частому тяжелому течению заболевания у пациентов молодого возраста [6].

Сигмо-везикальные свищи составляют не более 8% среди всех осложнений и достаточно часто протекают латентно [3, 7–9]. До появления явных симптомов образования кишечно-пузырного свища пациенты могут отмечать появление периодических болей в нижних отделах живота, сопровождающихся лихорадкой, после чего у них начинают выделяться газы при мочеиспускании. Однако у незначительной части пациентов первой жалобой является выделение газов при мочеиспускании, что служит поводом для обращения к урологу и обследования по поводу уроонкопатологии [3, 8, 9]. Представленный случай служит подтверждением этому: впервые пациент обратился за медицинской помощью именно к урологу — по поводу выделения воздуха при мочеиспускании. Особенностью наблюдения служит отсутствие системных проявлений в виде эпизодов лихорадки и выраженных лабораторных признаков воспаления.

Проведенное комплексное обследование, включавшее цистоскопию, колоноскопию и МСКТ брюшной полости, позволило установить диагноз латентно протекавшей ДБ ободочной кишки, осложнившейся хроническим параколическим инфильтратом и образованием пузырно-кишечного свища. Пузырно-кишечные свищи очень редко закрываются спонтанно из-за того, что давление в кишке больше, чем в мочевом пузыре [1].

Хирургическая тактика лечения пациентов с ДБ, осложненной кишечно-пузырными свищами и обширными хроническими инфильтратами, достаточно широко освещена в литературе [4, 5, 10]. Подавляющее большинство авторов предлагают выполнять в таких случаях обширные двухэтапные вмешательства лапаротомным доступом. Вместе с тем, согласно национальным клиническим реко-

мендациям, при хирургическом лечении хронических осложнений ДБ следует стремиться к выполнению операций с применением лапароскопических технологий [3]. Согласно данным литературы, одноэтапные операции сопровождаются более низкой летальностью и меньшей частотой осложнений, чем двухэтапные вмешательства, даже если они выполняются в одну госпитализацию [2, 11].

Учитывая ограниченность и четкую локализованность процесса, пациенту проведено лапароскопическое разобщение свища. Инфильтрат резецирован в пределах здоровых тканей, брюшная полость тщательно санирована, что дало возможность сопоставления кишки без натяжения: выполнен десцендоректоанастомоз без декомпрессивной трансверзо- или илеостомии.

В национальных клинических рекомендациях указано, что при «плановом хирургическом лечении хронических осложнений дивертикулярной болезни не следует стремиться к удалению всех отделов толстой кишки, имеющих дивертикулы, в границы резекции обязательно должны быть включены отделы с признаками воспаления, при определении границ резекции необходимо удалить сегменты с утолщенной и деформированной кишечной стенкой, фор-

мирование анастомоза желательно между отделами с неутонченной эластичной стенкой, не содержащей дивертикулы в непосредственной близости к линии кишечного шва» [3]. При выполнении данных условий риск осложнений со стороны анастомоза и риск рецидива ДБ минимальный и в формировании кишечной стомы пациент не нуждается. В данном случае все условия соблюдены, и формирование одноэтапного анастомоза вполне оправдано: осложнений не наблюдалось, сроки госпитализации минимальны, данные наблюдения и контрольного обследования через 6 мес показывают отсутствие симптомов.

Подобный подход к хирургической тактике возможен в технически оснащенных клиниках с опытом лапароскопической хирургии брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Кроме подготовленности клиники данная тактика требует мотивированности персонала и мультидисциплинарного подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagata N, Ishii N, Manabe N et al. Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. Digestion 2019; 99 (Suppl. 1): 1–26. DOI: 10.1159/000495282
2. Топузов Э.Г., Абдулаев М.А., Авдеев А.М. и др. Отсроченные операции при дивертикулите ободочной кишки в одну госпитализацию. Скорая медицинская помощь. 2018; 19 (4): 51–8. DOI: 10.24884/2072-6716-2018-19-4-51-58
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки. 2013. http://www.gnck.ru/rec/recommendation_div.pdf
4. Bahadursingh AM, Virgo KS, Kaminski DL et al. Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. Am J Surg 2003; 186 (6): 696–701. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.08.019
5. Карпукхин О.Ю., Панкратова Ю.С., Черкашина М.И. и др. Осложненный дивертикулит: тактика, диагностика, лечение. Колопроктология. 2018; 2 (64): 68–72.
6. Etzioni DA, Mack TM, Beart RW et al. Diverticulosis in the United States: 1998–2005: Changing patterns of disease and treatment. Ann Surg 2009; 249: 210–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181952888
7. Corman ML. Colon and Rectal Surgery. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott 2005; 505: 684. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.1000c.x
8. Dawam D, Patel S, Kouriefs C et al. A “urological” enterovesical fistula. J Urol 2004; 172: 943–44. DOI: 10.1097/01.ju.0000135119.81501.5a
9. Melchior S, Cudovica D, Jones J et al. Diagnosis and Surgical Management of Colovesical Fistulas Due to Sigmoid Diverticulitis. J Urol 2009; 182 (3): 978–82. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.022
1. Nagata N, Ishii N, Manabe N et al. Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. Digestion 2019; 99 (Suppl. 1): 1–26. DOI: 10.1159/000495282
2. Topuzov E.G., Abdulaev M.A., Avdeev A.M. et al. Otsrochennyye operatsii pri divertikulite obodochnoi kishki v odnu gospitalizatsiiu. Skoraia meditsinskaya pomoshch' / Delayed surgery for diverticulosis of the colon in one admission. Emergency Medical Care 2018; 19 (4): 51–8. DOI: 10.24884/2072-6716-2018-19-4-51-58 [in Russian]
3. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular colon disease. 2013. http://www.gnck.ru/rec/recommendation_div.pdf [in Russian]
4. Bahadursingh AM, Virgo KS, Kaminski DL et al. Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease. Am J Surg 2003; 186 (6): 696–701. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.08.019
5. Karpukhin O.Iu., Pankratova Iu.S., Cherkashina M.I. et al. Oslozhnennyy divertikulit: taktika, diagnostika, lechenie. Koloproktologiya / Complicated diverticulitis: tactics, diagnosis, treatment. Coloproctology. 2018; 2 (64): 68–72. [in Russian]
6. Etzioni DA, Mack TM, Beart RW et al. Diverticulosis in the United States: 1998–2005: Changing patterns of disease and treatment. Ann Surg 2009; 249: 210–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181952888
7. Corman ML. Colon and Rectal Surgery. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott 2005; 505: 684. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1999.1000c.x
8. Dawam D, Patel S, Kouriefs C et al. A “urological” enterovesical fistula. J Urol 2004; 172: 943–44. DOI: 10.1097/01.ju.0000135119.81501.5a
9. Melchior S, Cudovica D, Jones J et al. Diagnosis and Surgical Management of Colovesical Fistulas Due to Sigmoid Diverticulitis. J Urol 2009; 182 (3): 978–82. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.022

10. Земляной В.П., Сигуа Б.В., Никифорова А.В. и др. Особенности хирургического лечения поздних осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки. Вестник СЗГМУ им. И.П.Мечникова. 2017; 2: 121–4.
10. Zemlianoi V.P., Sigua B.V., Nikiforenko A.V. et al. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniia pozdnykh oslozhnenii divertikul'arnoi bolezni obodochnoi kishki. Vestnik CZGMU im. I.P.Mechnikova / Peculiarities of surgical treatment of late complications of diverticular disease of the colon Bulletin of the Mechnikov North-Western State Medical University. 2017; 2: 121–4. [in Russian]
11. Amato B, Compagna R, Coretti G et al. Laparoscopic rectal surgery in the elderly: clinical outcomes compared to open surgery. B.M.C. Surgery 2013; 13 (Suppl. 1): A1. DOI: 10.1186/1471-2482-13-S1-A1
11. Amato B, Compagna R, Coretti G et al. Laparoscopic rectal surgery in the elderly: clinical outcomes compared to open surgery. B.M.C. Surgery 2013; 13 (Suppl. 1): A1. DOI: 10.1186/1471-2482-13-S1-A1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Галлямов Эдуард Абдуллаевич, д-р мед. наук, зав. кафедрой общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Eduard A. Gallyamov, Doctor of Medicine, Head of the Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Бусырев Юрий Борисович, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5475-4284>

Yuri B. Busyrev, PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5475-4284>

Горбачева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-1163>

Irina V. Gorbacheva, PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1060-1163>

Дугин Валентин Андреевич, аспирант кафедры общей хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6436-3175>

Valentin A. Dugin, Postgraduate Student at the Department of General Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6436-3175>



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)