ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 1 2019

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор
Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора
Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии
Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)
Атдуев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)
Балыкова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)
Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)
Иванов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Козлов Вадим Авенирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)
Краснов Михаил Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Куприянов Сергей Владиленович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)
Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)
Любовцева Любовь Алексеевна, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Мартынов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)
Меркулова Лариса Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)
Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)
Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Самойлова Алла Владимировна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)
Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)
Сергеева Валентина Ефремовна, доктор биологических наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)
Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)
Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)
Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь
Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
http://acta-medica-eurasica.ru

© ACTA MEDICA EURASICA, 2019

УДК 616.34-008.314.4-053.2:616.9
ББК Р733.514.1

В.П. АКИМОВА, Л.В. АНДРЕЕВА, Т.А. АНИСИМОВА, М.В. КРАСНОВ

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ДИАРЕЙ У ДЕТЕЙ г. ЧЕБОКСАРЫ В 2017 ГОДУ

Ключевые слова: *диарея, дети, заболеваемость, возраст, острые кишечные инфекции.*

Несмотря на внедрение в медицинскую практику современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, а также на строгий надзор за соблюдением санитарных правил и норм профилактики в детских дошкольных и школьных учреждениях, заболеваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) среди детей остается высокой. По данным Роспотребнадзора Чувашии, показатель заболеваемости ОКИ установленной этиологии на 100 тыс. детского населения в возрасте до 17 лет в 2015 г. составлял 768,2 случая, а в 2017 г. – уже 811,2, неустановленной этиологии – 1741,0 и 2025,3, соответственно. Цель данного исследования – изучить вклад различных возбудителей в общую структуру спорадической заболеваемости ОКИ среди детей г. Чебоксары, а также оценить различия в распространенности возбудителей в зависимости от возраста заболевших и сезона года. В исследование были включены 2272 больных ребенка с диарейным синдромом, поступивших на лечение в инфекционный стационар Городской детской больницы № 2 г. Чебоксары в 2015–2017 гг. Диагноз был уточнен у 1181 пациента, что составило 52%. Эти пациенты были распределены по группам следующим образом: в 1-ю группу включен 331 ребенок в возрасте до 1 года, во 2-ю – 536 детей в возрасте от 1 года до 3 лет, в 3-ю – 234 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, в 4-ю – 80 детей школьного возраста. Стандартный алгоритм обследования включал в себя бактериологические исследования кала на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, кампилобактерии, иммуноферментный анализ кала для выявления антигена рота-, норо-, астровирусов, энтеровирусов, полимеразной цепной реакции для обнаружения РНК вирусов в кале, серологические тесты для выявления специфических антител к возбудителям в сыворотке крови и копроскопию. Во всех возрастных группах преобладали диареи вирусной этиологии. Среди верифицированных бактериальных возбудителей чаще других были обнаружены сальманеллы, эшерихии и условно-патогенные микроорганизмы. Установлено, что частота встречаемости вирусных диарей выше в зимне-весенний период, а бактериальных – в летний.

Проблемы диагностики и лечения острых кишечных инфекций, являясь одними из самых обсуждаемых в медицинской науке, сохраняют свою актуальность и в настоящее время. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 1,7 млрд случаев детской диареи, при этом от данного заболевания ежегодно умирают более 1 млн детей [1, 2, 8].

В нашей стране ежегодно регистрируется около 800 тыс. случаев заболеваний острыми кишечными инфекциями, из них около 500 тыс. – у детей в возрасте до 17 лет [3, 4, 6, 7].

По данным Роспотребнадзора Чувашии, в 2015 г. показатель заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) установленной этиологии на 100 тыс. населения составлял 194,6, а среди детского населения в возрасте до 17 лет – 768,2 [2, 5]. В 2017 г. этот показатель составил 203,9 на 100 тыс. населения, а среди детей – 811,2. Если в 2015 г. заболеваемость населения

Чувашии ОКИ неустановленной этиологии в 2015 г. составляла 532,7 на 100 тыс., а среди детей этот показатель достигал 1741,0, то в 2017 г. эти значения увеличились – на 9,5% у взрослого (583,2) и на 16,3% у детского (2025,3) населения (табл. 1) [2, 5].

Таблица 1

Заболеваемости ОКИ среди детей в возрасте до 17 лет в Чувашской Республике (на 100 тыс. детского населения)

Годы	ОКИ			
	неустановленной этиологии	установленной этиологии		
		бактериальной	вирусной	всего
2015	1741,0	125,4	642,8	768,2
2016	2113,4	138,2	678,8	817,0
2017	2025,3	185,7	625,5	811,2

В последние годы изменилась этиологическая значимость патогенов, вызывающих ОКИ у детей. В настоящее время превалируют вирусные возбудители над бактериальными. Так, в 2017 г. показатель заболеваемости среди детского населения ОКИ вирусной этиологии почти в 3,5 раза был выше аналогичного бактериальной этиологии (см. табл. 1).

Среди вирусных агентов у детей преобладает ротавирус (табл. 2), несмотря на то, что показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией на 100 тыс. детского населения в 2017 г. снизился на 26% по сравнению с аналогичным показателем в 2015 г. (466,2 против 630,0). При этом наблюдается рост показателей заболеваемости норовирусной инфекцией. С 2015 г. по 2017 г. этот показатель вырос в 15 раз, что связано, с одной стороны, с улучшением качества диагностики, а с другой – с распространением норовирусной инфекции.

Таблица 2

Этиологическая структура заболеваемости ОКИ у детей в возрасте до 17 лет в Чувашской Республике (на 100 тыс. детского населения)

Годы	Этиологические агенты ОКИ						
	сальмонеллы	шигеллы	эшерихии	кампило-бактерии	иерсинии	ротавирус	норовирус
2015	42,05	10,01	20,83	-	-	630,0	10,01
2016	56,3	8,27	15,35	-	0,39	625,2	48,82
2017	43,12	3,5	22,92	3,5	-	466,2	151,1

Цель исследования – изучить вклад различных возбудителей в общую структуру спорадической заболеваемости ОКИ среди детей г. Чебоксары, а также оценить различия в распространенности возбудителей в зависимости от возраста заболевших и сезона года.

Материал и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости 2272 детей в возрасте до 17 лет, госпитализированных с диагнозом ОКИ в кишечно-диагностическое отделение (КДО) инфекционного стационара Городской детской больницы № 2 г. Чебоксары в период с января по декабрь 2017 г.

Этиология заболевания была верифицирована у 1181 ребенка (52%). Эти пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от возраста. В 1-ю группу вошел 331 (28,1%) ребенок в возрасте до 1 года, во 2-ю – 536

(45,4%) детей в возрасте от 1 года до 3 лет, в 3-ю – 234 (19,8%) детей в возрасте от 3 до 7 лет, в 4-ю – 80 (6,7%) детей школьного возраста.

У остальных пациентов (1091 ребенок, 48%) этиологическая расшифровка диагноза не была проведена, и они были выписаны с диагнозом ОКИ неустановленной этиологии.

Стандартный алгоритм обследования включал в себя бактериологические исследования кала на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, кампилобактерии, иммуноферментный анализ (ИФА) кала для выявления антигена рота-, норо-, астровирусов, энтеровирусов, полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения РНК вирусов в кале, серологические тесты для выявления специфических антител к возбудителям в сыворотке крови (РПГА, РНГА) и копроскопию.

Результаты исследования и их обсуждения. Во всех возрастных группах преобладали болезни вирусной этиологии. Среди верифицированных бактериальных возбудителей чаще других были обнаружены сальмонеллы, эшерихии и условно-патогенная микрофлора (УПМ). Наличие контакта с больным острым кишечным заболеванием установлено только в 5% случаев.

Среди пациентов с установленной ОКИ ведущими возбудителями были вирусы – 1022 случая (86,5%). В структуре уточненных вирусных диарей преобладали ротавирусная инфекция – 717 случаев (70,2%). Кроме этого встречалась такие инфекции, как норовирусная – в 211 случаях (20,6%), астровирусная – в 12 случаях (1,2%), энтеровирусная – в 2 случаях (0,2%).

Ротавирусной инфекцией преимущественно болели дети раннего возраста (559 случаев, или 78%), значительно реже дети дошкольного (129, или 18%) и школьного (29, или 4%) возрастов.

Норовирусная инфекция доминировала у пациентов в возрастной группе от 1 года до 7 лет (120, или 56,8%), но в отличие от ротавирусной инфекции чаще регистрировалась у школьников (53, или 25,1%).

У 80 (7,8%) пациентов были выявлены кишечные инфекции сочетанной этиологии с обнаружением двух и более возбудителей: рота- и норовирусов – у 68 (85%), рота- и астровирусов – у 10%, а рота-, норо- и астровирусов – у 5%. У 10 пациентов была диагностирована кишечная инфекция вирусно-бактериальная этиологии, при этом основными ассоциантами в 70% случаев были норовирус + клебсиелла, в 20% – норовирус + сальмонелла, в остальных случаях – норовирус + эшерихии. Сочетанные вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные инфекции чаще встречались у детей в возрасте от 1 года до 3 лет (64 случая, или 80%).

Бактериальные патогены были обнаружены у 159 (13,5%) больных с установленной ОКИ. При этом наиболее часто встречающейся бактериальной инфекцией был сальмонеллез – у 45 пациентов (28,3%). Кроме того, у 5 пациентов (3,1%) была диагностирована дизентерия, у 18 (11,3%) – эшерихии, у 14 (8,8%) – кампилобактерии, у 77 (48,4%) – УПМ (протеи, клебсиеллы, энтеробактерии и др.).

Бактериальные моноинфекции чаще регистрировались у детей в возрасте до 7 лет (56 случаев): у 38 (67,8%) из них был обнаружен сальмонеллез, у 14 (25,0%) – эшерихиоз, у 4 (7,1%) – шигеллез. Среди детей старше 7 лет наблюдали 1 случай шигеллеза (8,3%), 7 (58,3%) – сальманеллеза и 4 (33,3%) – эшерихиоз. Частота заболеваемости кампилобактериозом была выше среди

детей раннего возраста (до 3 лет) (10 случаев, или 71,4%) и дошкольного возраста (3–7 лет) (4 случая, или 28,6%). В ранней возрастной группе (до 1 года) преобладали диареи (47 случаев, или 61%), обусловленные УПМ – протей, клебсиелла и др.

Рост заболеваемости ОКИ вирусной этиологии наблюдался с октября по декабрь, достигая максимального значения (54,3%) в декабре. С января по март уровень заболеваемости несколько снижалась – до 45,5%. Затем имела место вторая волна подъема заболеваемости ОКИ вирусной этиологии (до 53,4%) с апреля по май. В летнее время вирусными диареями дети болели реже (30,3%).

Ротавирусная инфекция регистрировалась в течение всего года, но чаще в зимне-весеннее время. При смешанных вирусных диареях максимальный уровень заболеваемости отмечался в январе и марте.

Большее количество бактериальных ОКИ (69,7%) регистрировалось в летнее время. Сальмонеллезом дети болели в течение всего года с одинаковой частотой с незначительным подъемом заболевания до 15 случаев с апреля по июнь. Кампилобактериоз регистрировался с марта по сентябрь, единичные случаи заболевания шигеллезом наблюдались с апреля по сентябрь.

Острые кишечные инфекции, обусловленные УПМ, не имели четко выраженной сезонности и регистрировались на протяжении всех сезонов.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о многообразии циркулирующих бактериальных и вирусных агентов, вызывающих острую диарею у детей. Но, тем не менее, ОКИ с неустановленной этиологией имели достаточно высокий удельный вес среди всех зарегистрированных случаев. Этиология заболевания установлена только у 52% больных острыми кишечными инфекциями.

Анализ этиологической структуры заболевания у обследованных детей выявил, что доля ОКИ вирусной этиологии превалировала в основном за счет ротавирусного гастроэнтерита. Из инфекций бактериальной этиологии ведущую роль занимал сальмонеллез.

Литература

1. Диарея. Основные факты. 02.05.2017 г. [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease.

2. Информационный бюллетень о состоянии инфекционной заболеваемости по Чувашской Республике за январь-декабрь 2017 г. [Электронный ресурс] // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Чувашской Республике – Чувашии: офиц. сайт. URL http://21.rospotrebnadzor.ru/content/get_file.php?id=12940.

3. *Ковалев О.Б., Новокшонов А.А., Россина А.Л., Чуелов С.Б., Молочкова О.В., Корсунский А.А., Кащенко О.А., Галева Е.В., Крылатова Н.И., Пылаева Е.Ю., Караулова В.Е., Тесова С.А., Журавлев Г.Ю.* Характеристика острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 3. С. 59–63.

4. *Крамарев С.А., Закордонец Л.В.* Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика // Здоровье ребенка. 2011. Т. 1(28). С. 53–57.

5. *Краснов М.В., Акимова В.П., Стекольщикова И.А., Андреева Л.В.* Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей // Медицинский альманах. 2016. № 5. С. 229–231.

6. *Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н.* Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 1.С. 60–66.

7. *Эралиев У.Э.* Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей г. Ташкента // Детские инфекции. 2016. Т. 15, № 4. С. 63–65.

8. *Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G.* Management of infectious diarrhea. *Gut*., 2004, vol. 53(2), pp. 296–305.

АКИМОВА ВЕНЕРА ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (akimova.venera@gmail.com).

АНДРЕЕВА ЛЮДМИЛА ВАСИЛЬЕВНА – ассистент кафедры детских болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (zykina.58@mail.ru).

АНИСИМОВА ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (anis2106@yandex.ru).

КРАСНОВ МИХАИЛ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (mvkrasnov@rambler.ru).

V. AKIMOVA, L. ANDREEVA, T. ANISIMOVA, M. KRASNOV

ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INFECTIOUS DIARRHEA IN CHILDREN IN CHEBOKSARY IN 2017

Key words: *diarrhea, children, incidence, age, acute enteric infections.*

Despite introduction of modern clinical recommendations for diagnosing and treating diseases of the gastrointestinal tract into medical practice, as well as strict monitoring of compliance with sanitary rules and norms of prevention at preschool and school institutions, the incidence of acute enteric infections (AEI) among children remains high. According to the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance of the Chuvash Republic, the incidence rate of AEI of diagnosed etiology per 100 thousand children under the age of 17 years in 2015 was 768,2 cases, and in 2017 it was already 811,2, that of unknown etiology – 1741,0 and 2025,3 cases, respectively. The purpose of this study is to examine the contribution of various pathogens into the overall structure of sporadic AEI incidence among children of Cheboksary, as well as to assess differences in the prevalence of pathogens depending on the age of the sick and the season. The study included 2272 children with diarrhea syndrome who were admitted for treatment to the infectious in-patient department of Cheboksary Municipal Children's Hospital № 2 in 2015–2017. The diagnosis was confirmed in 1181 patients, which made 52%. These patients were divided into four groups: the 1st group included 331 children under the age of 1 year, the 2nd – 536 children aged from 1 to 3 years, the 3rd – 234 children aged from 3 up to 7 years, the 4th – 80 children of school age. The standard examination algorithm included bacteriological studies of feces for pathogenic and opportunistic microorganisms, campylobacteriae, enzyme-linked immunoassay of the feces for detecting Rota-, Nora-, Astrovirus antigens, enteroviruses, polymerase chain reaction for detecting RNA viruses in feces, serological tests for the detection of specific antibodies to pathogens in the serum and scatoscopy. In all age groups, diarrhea of viral etiology prevailed. Among verified bacterial pathogens, Salmanellae, Escherichiae and opportunistic microorganisms were found more often than others. It was established that the incidence of viral diarrhea was higher in winter-spring period, and bacterial – in summer period.

References

1. *Diareya. Osnovnye fakty. 02.05.2017 g.* [Diarrhea. The basic facts. 2017, May 2]. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/diarrhoeal-disease.

2. *Informatsionnyi byulleten' o sostoyanii infektsionnoi zabolevaemosti po Chuvashskoi Respublike za yanvar'-dekabr' 2017 g.* [Information bulletin on the status of infectious morbidity in the Chuvash Republic for January-December, 2017]. Available at: http://21.rospotrebnadzor.ru/content/get_file.php?id=12940.

3. Kovalev O.B., Novokshonov A.A., Rossina A.L.,Chuelov S.B., Molochkova O.V., Korsunskii A.A., Kashchenko O.A., Galeva E.V., Krylatova N.I., Pylaeva E.Yu., Karaulova V.E., Tesova S.A., Zhuravlev G.Yu. *Kharakteristika ostrykh kishechnykh infektsii u detei, gospitalizirovannykh v statsionar*

g. Moskvy [Characteristics of Acute Intestinal Infections in Children Hospitalized in the Clinic in Moscow]. *Detskie infektsii*, 2017, vol. 16, no. 3, pp. 59–63.

4. Kramarev S.A., Zakordonets L.V. *Rotavirusnaya infektsiya: epidemiologiya i profilaktika* [Rotavirus infection: epidemiology and prevention]. *Zdorov'e rebenka*, 2011, vol. 1(28), pp. 53–57.

5. Krasnov M.V., Akimova V.P., Stekol'shchikova I.A., Andreeva L.V. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti rotavirusnoi infektsii u detei* [Clinical and epidemiological peculiaritie sof rotaviral infection in the case of children]. *Meditsinskii al'manakh*, 2016, no. 5, pp. 229–231.

6. Luk'yanova A.M., Bekhtereva M.K., Ptichnikova N.N. *Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika virusnykh diarei u detei* [Clinical and epidemiological characteristic viral diarrhea in children]. *Zhurnal infektologii*, 2014, vol. 6, no. 1, pp. 60–66.

7. Eraliev U.E. *Etiologicheskaya struktura ostrykh kishechnykh infektsii u detei g. Tashkenta* [The Etiological Structure of Acute Intestinal Infections in Children from Tashkent]. *Detskie infektsii*, 2016, vol. 15, no. 4, pp. 63–65.

8. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.G. Management of infectious diarrhea. *Gut*., 2004, vol. 53(2), pp. 296–305.

AKIMOVA VENERA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Children's Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (akimova.venera@gmail.com).

ANDREEVA LYUDMILA – Assistant Lecturer of Children's Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (zykina.58@mail.ru).

ANISIMOVA TATYANA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Children's Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (anis2106@yandex.ru).

KRASNOV MIKHAIL – Doctor of Medical Sciences, Head of the of Children's Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (mvkrasnov@rambler.ru).

УДК 616.329-006.6-073.75
ББК Р569.433-436

А.Н. ДМИТРИЕВА

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Ключевые слова: *пищеводно-желудочный переход, рак, ультразвуковая диагностика, рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.*

На основе литературных данных проанализировано использование на дооперационном этапе различных современных лучевых методов диагностики рака пищеводно-желудочного перехода (ПЖП) с целью выявления наиболее информативного среди них как в плане возможностей первичного выявления опухоли, так и с точки зрения определения распространённости. На сегодняшний день рак желудка остается актуальной проблемой. Заболеваемость раком желудка в России на протяжении многих лет остается достаточно высокой. В 2017 г. рак желудка занимал 6-е месте (25,4 на 100 тыс. человек) среди всех злокачественных новообразований у населения России. В структуре смертности рак желудка находился на более высоком, втором, месте (9,8 на 100 тыс. человек). Крайне высоки показатели несвоевременной диагностики рака желудка и, соответственно, летальности в течение одного года после установления диагноза – 46,6%. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости раком дистальных отделов желудка, в последние годы наблюдается рост частоты опухолевого поражения зоны ПЖП. Локализация опухоли в проксимальном отделе желудка ввиду поздней клинической манифестации и особенностей метастазирования обуславливает более неблагоприятный прогноз для пациентов. Анализ доступных публикаций отечественных и зарубежных авторов показал, что проблема своевременного выявления рака ПЖП остается актуальной из-за сложности исследования проксимальных отделов желудка. До сих пор остается нерешенной проблема дифференциальной диагностики реактивного и метастатического поражений регионарных лимфоузлов. Сравнительное изучение возможностей различных методов лучевой диагностики, начиная от рентгенографии и заканчивая такими современными методиками, как магниторезонансная томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование желудка, показало необходимость целенаправленного использования этих методов с учетом чувствительности и специфичности каждого из них в зависимости от конкретной локализации опухоли в желудке и распространенности опухолевого процесса. Таким образом, необходимо более широкое внедрение в клиническую практику МРТ и УЗИ исследования желудка ввиду их высокой мягкотканой разрешающей способности.

Проведен сравнительный анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных возможностям различных методов лучевой диагностики рака желудка, в частности рака пищеводно-желудочного перехода. Целью данной работы было изучение информативности и эффективности современных технологий лучевой диагностики рака ПЖП на дооперационном этапе.

Рак пищеводно-желудочного перехода: понятие, эпидемиологические данные. Рак пищеводно-желудочного перехода (синонимы – кардиоэзофагеальный рак (КЭР), рак кардии), согласно TNM-классификации UICC (7-я редакция, 2009) – группа эпителиальных злокачественных опухолей, эпицентр которых располагается в пределах 5 см от зубчатой линии (Z-линии). Опухоли, поражающие пищеводно-желудочный переход, но эпицентр которых выходит за пределы 5 см выше и 5 см ниже от Z-линии, относятся к распространенному раку желудка или пищевода [19, 47].

С функциональной и анатомической точек зрения кардия представляет собой нижний пищеводный сфинктер, препятствующий забросу содержимого

желудка в пищевод. Со стороны слизистой зоне ПЖП соответствует зубчатая линия (или Z-линия), отграничивающая плоский многослойный эпителий пищевода от железистого однорядного эпителия желудка [13].

Несмотря на некоторое снижение заболеваемости дистальным раком желудка (антрального отдела и тела), в последние годы наблюдается рост частоты опухолевого поражения ПЖП. Прирост заболеваемости в 1980–1990-х гг. составил более 350%. В США частота аденокарциномы проксимального отдела желудка и кардии в 1960-х гг. составляла 16%, к началу 1980-х гг. – 44%, а к концу 1990-х гг. – более 60% от всех заболевших раком желудка [10–14, 30]. При эпидемиологических исследованиях в Европе и США выявлено увеличение доли аденокарцином в гистологической структуре рака пищевода и кардии [43, 45].

В России в 2017 г. рак желудка (РЖ) занимал 6-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (25,4 на 100 тыс. человек), составляя 6,0% среди всех злокачественных новообразований. При этом чаще РЖ встречается у мужчин (31,44 на 100 тыс. человек), чем у женщин (20,17 на 100 тыс. человек). По показателю смертности РЖ также занимает лидирующие позиции – 2-е место у мужчин и 3-е место у женщин [22].

За последние 10 лет отмечается некоторое снижение летальности больных в течение года с момента установления диагноза РЖ, но этот показатель все равно остается достаточно высоким – достигает 50%. Необходимо также отметить, что показатели своевременной диагностики РЖ остаются достаточно низкими. Доля больных, у которых РЖ был диагностирован на IV стадии, доходит до 39,9% [23].

По мнению многих авторов, рак ПЖП и рак других отделов желудка – это две совершенно разные патологии [45, 46]. Объясняется это тем, что при КЭР имеет место более высокая инфильтрация стенки пищевода, поражаются не только абдоминальные, но и медиастинальные лимфоузлы. В связи с этим предполагается более неблагоприятный прогноз течения заболевания в отличие от такового при изолированном поражении стенки пищевода или желудка [11, 12].

Для разделения рака ПЖП по типам общепринятой является классификация, предложенная J.R. Siewert с соавт., в которой идет разделение аденокарциномы ПЖП на три типа в зависимости от расположения эпицентра опухоли относительно Z-линии [46].

Проблема диагностики РЖ, особенно верхнего его отдела, до сих пор не потеряла своей актуальности, несмотря на внедрение в медицинскую практику ряда новых технологий (УЗИ, КТ, МРТ и др.), усиливших потенциал лучевых методов исследования. Кроме того, в настоящее время еще недостаточно изучены проблемы первичной и вторичной диагностики проксимальных РЖ [24]. Это все и послужило причиной нашего исследования.

Возможности рентгенологического метода исследования в диагностике рака пищеводно-желудочного перехода. Диагностике рака ПЖП посвящено большое количество работ и исследований. Однако не все рентгенологи в достаточной степени знакомы с методикой рентгенологического обследования пищевода и проксимальных отделов желудка и семиотикой опухолевого поражения желудка и ПЖП [4].

По данным И.Н. Савельева и соавт., оптимальным исследованием при диагностике РЖ является рентгенография методом первичного двойного кон-

трастирования. При этом определяющими рентгенологическими признаками рака ПЖП являются следующие: утолщение стенок желудка и деформация газового пузыря желудка, симптом «обтекания», дополнительное тенеобразование на фоне газового пузыря желудка, увеличение угла Гиса, распространение на пищевод с обрывом складок слизистой оболочки и ригидностью стенки, разной степени выраженности сужение просвета пищевода [26]. Другими исследователями указано, что характерными признаками рака ПЖП являются сужение, вплоть до полной обструкции, нижней трети пищевода с замедлением эвакуации и престенотическим расширением пищевода, увеличение расстояния между позвоночником и газовым пузырем желудка, деформация желудка в виде поперечного перегиба, симптомы «шприца», «обмазывания», «дельты» и клапанного вздутия желудочного пузыря и др. [3, 4].

Однако традиционный рентгенологический метод диагностики рака ПЖП имеет и ряд недостатков, к которым можно отнести, в частности, невозможность получения информации о глубине инвазии опухоли в стенку органа и вовлеченности в процесс окружающих структур. Данный метод не позволяет обнаружить пораженные метастазами регионарные и отдаленные лимфатические узлы.

С появлением технологий компьютерной томографии (КТ) во многом расширились возможности визуализации изображения желудка и лучевой диагностики рака ПЖП. Установлено, что КТ с контрастированием позволяет определить протяженность опухолевого процесса, толщину стенки пищевода и желудка, их денситометрическую плотность, выявить распространение опухоли на окружающие структуры и органы, обнаружить изменённые лимфоузлы и отдаленные метастазы. В то же время, по данным Т.А. Агабабян с соавт., применение КТ без контрастного усиления значительно снижает чувствительность метода в диагностике злокачественных новообразований зоны ПЖП [1]. При этом следует учитывать и то, что применяемые при КТ контрастные препараты содержат в своем составе ионы йода и способны вызвать аллергические реакции [42]. Высокая лучевая нагрузка данного метода требует строгого соблюдения противолучевой защиты и постоянного радиационного контроля, включая индивидуальную дозиметрию [25].

Согласно данным некоторых авторов, для достоверной предоперационной оценки протяженности опухолевого процесса при раке ПЖП необходимо по данным КТ исследования сформировать трехмерную модель органа, которая по информативности сопоставима с данными послеоперационного морфологического исследования [2].

Результаты исследования различных авторов относительно диагностической информативности КТ при оценке стадии опухолевого процесса у больных РЖ достаточно противоречивые. Чувствительность метода КТ в разных публикациях колеблется от 61% до 75%, специфичность – 61–75%, точность – 62–90,9%, прогностичность отрицательного результата – 22–92%, прогностичность положительного результата – 22–92% [9, 27, 34, 35, 37, 40].

Согласно результатам исследования И.В. Савельева и соавт., с помощью КТ сложно произвести разграничение начальных стадий РЖ [26]. Но при этом четко визуализируется выход опухоли за пределы стенки органа с прорастанием в смежные структуры, позволяя разграничивать третью и четвертую стадии опухолевого процесса. В установлении распространения раковой опухоли на

окружающие органы чувствительность метода КТ доходит до 100%, специфичность – 94%, точность – 94% [27].

Одним из наиболее сложных и недостаточно решенных в настоящее время вопросов при КТ является разграничение метастатически измененных и реактивно увеличенных лимфатических узлов. По данным многочисленных исследований, КТ при определении метастазов в лимфоузлах имеет следующие показатели диагностической информативности: чувствительность колеблется от 17% до 93%, специфичность – 50–91,7%, точность – 46,7–90,3% [7, 27, 33–35, 38, 41]. Единственным критерием метастатически измененного лимфоузла по данным КТ служит увеличение его поперечного размера более чем на 1 см [41]. Но если учитывать только этот критерий, то информативность выявления метастатического поражения лимфоузлов уменьшается. Ошибки возможны в таких случаях, когда в неувеличенном лимфоузле могут обнаруживаться микроскопические метастазы. Или же, наоборот, в увеличенном лимфоузле могут не обнаруживаться метастазы, и изменения в данном случае могут быть обусловлены реактивной воспалительной гиперплазией.

Диагностические возможности ультразвукового исследования желудка. Немалое количество работ посвящено изучению технологии ультразвукового исследования (УЗИ) желудка через переднюю брюшную стенку в алгоритме диагностики РЖ [17]. При отсутствии патологических нарушений в структуре желудка практически во всех его отделах при достаточном заполнении полости и расправлении стенок эхографически удается четко дифференцировать все пять эхослоев стенки. УЗИ позволяет определить распространенность опухолевого процесса в толще стенки желудка, правильно распознать прорастание опухоли в окружающие органы и структуры, оценить состояние регионарных лимфоузлов [5, 6, 18, 20, 21]. С помощью метода ультразвуковой допплерографии можно оценить характер кровотока в сосудах желудка и новообразования [16].

Метод УЗИ обладает высокой диагностической ценностью при РЖ, но иногда возникают трудности в диагностике проксимальных раков, при которых, в отличие от дистальных раков, хорошо доступных технологиям ультразвукового УЗИ, не всегда удается визуализировать первичные опухоли, определить истинную толщину и протяженность опухолевого поражения стенки желудка и пищевода. Данные разных авторов разнятся в оценке чувствительности УЗИ при оценке распространения опухоли желудка на пищевод (чувствительность 65–100%, специфичность 97,3%) в сравнении с распространением опухоли желудка на другие прилежащие органы и структуры (при распространении процесса на большой сальник чувствительность составляет 83,3%, специфичность 94,4%, на печень – 82,4% и 97,1%, забрюшинную клетчатку – 66,7%, 84,3%, соответственно) [5, 6, 15, 18, 34].

Данные разных авторов о диагностической возможности метода УЗИ в оценке регионарных лимфоузлов также противоречивы. Чувствительность метода УЗИ в выявлении увеличенных абдоминальных перигастральных лимфоузлов составляет 80%. Если же исследование дополнить методикой высокочастотной эхографии, то отмечено увеличение чувствительности с 48,5% до 87,9% в сравнении с аналогом при стандартном УЗИ [26]. Согласно данным других авторов, возможности УЗИ в выявлении метастазов в лимфоузлах при КЭР ограничены, так, у 60% пациентов с предполагаемым поражением лимфо-

узлов по данным УЗИ с использованием таких критериев, как увеличение поперечника лимфоузла >5 мм, округлых границ, гладкой формы и гипоэхогенного центра, только в 20% случаев наблюдалось совпадение с послеоперационными данными, в 80% случаев метастазов в лимфоузлах не обнаружено [39]. Есть ограничения УЗИ в оценке состояния медиастинальных лимфоузлов, которые при раке ПЖП являются регионарными.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) позволяет получить детальное изображение структуры стенки желудка и пищевода, но не дает достаточного объема информации о состоянии ПЖП ввиду множества артефактов, затрудняющих исследование данной области. Хочется отметить, что рак ПЖП зачастую приводит к критическому стенозу просвета ПЖП и, соответственно, делает невозможным проведение полноценной эндоскопии и, следовательно, эндоУЗИ при данной патологии [36].

В целом диагностические возможности УЗИ при раке желудка и ПЖП высоки. Безвредность, экономичность, возможность одномоментного исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства делают УЗИ методом выбора для обследования пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Магниторезонансная томография (МРТ) обладает высокой мягкотканной разрешающей способностью, позволяющей достоверно определить характер патологического процесса, определить его локализацию, объем поражения, выявить сопутствующие изменения [32].

Необходимо отметить, что МРТ не обладает лучевой нагрузкой. Контрастные препараты, применяемые при МРТ, содержат в своей основе гадолиний и в десятки раз реже вызывают аллергические реакции, нежели контрастные препараты, применяемые при КТ [44]. Недостатком данного метода исследования является большой список абсолютных и относительных противопоказаний [28].

В литературе недостаточно данных об использовании МРТ в диагностике рака ПЖП, несмотря на увеличивающееся количество публикаций, посвященных теме магнитно-резонансной диагностики РЖ. Согласно исследованиям, МРТ является эффективным методом диагностики РЖ и определения распространения опухолевой инфильтрации как в толщу, так и за пределы стенки желудка [7, 8, 29, 31]. К основным магнитно-резонансным критериями РЖ относят следующие: изменения стенки в виде неравномерного утолщения (100,0%), неровности контуров (95,7%), нарушения структуры (87,2%), изъязвления (63,8%). В случае РЖ часто определяется содержимое в просвете желудка натощак (72,3%). При распространении процесса за пределы стенки наблюдается идентичность магнитно-резонансного сигнала от утолщенной стенки и структур, выявленных за пределами стенки желудка (19,1%). При распространенных формах рака чувствительность метода колеблется от 82% до 99%, специфичность – 78–88,5%, точность – 96,9%, ограниченной формы – 88,9%, 90%, 86,8%, соответственно. Чувствительность, специфичность и точность МРТ при диагностике метастазов в лимфатические узлы колеблется от 82% до 84%, специфичность – 84–86%, точность составляет 68% и зависит от многих факторов: размеров, и, главное, расположения лимфоузла в системе регионарного лимфооттока. Метод МРТ, как и УЗИ, недостаточно информативен для оценки состоянии медиастинальных лимфоузлов. Общая диагностическая информативность МРТ

при РЖ следующая: чувствительность – 93%, специфичность – 86,6%, точность – 92% [7, 8, 29, 31]. Сравнительное изучение возможностей МРТ, КТ и УЗИ при исследовании желудка показало необходимость целенаправленного использования этих методов с учетом чувствительности и специфичности каждого из них в зависимости от локализации опухоли в различных его отделах. При этом на ранних этапах рака проксимального отдела желудка предпочтительны рентгеновские методы исследования, в том числе КТ, при дистальной локализации опухоли – УЗИ. На поздних стадиях рака ПЖП результативность МРТ и КТ сопоставима, что делает их предпочтительными методами диагностики в данной ситуации [29].

Выводы. Для выявления рака ПЖП на максимально ранних этапах опухолевого процесса целесообразно проведение всестороннего исследования пациентов с использованием классических методов лучевой диагностики. Для дальнейшего совершенствования диагностического алгоритма при этом необходимо более широкое внедрение в клиническую практику таких современных технологий прямой визуализации стенок дистального отдела пищевода и проксимального отдела желудка, как МРТ и УЗИ.

Литература

1. *Агабабян Т.А., Силантьева Н.К., Скоропад В.Ю.* Компьютерно-томографическая семиотика внеорганного распространения рака // Радиология – 2009: материалы III Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 26-29 мая 2009 г.). М., 2009. С. 17–18.

2. *Афанасьева Н.И., Кулагин А.Л., Сологубова Г.Ф., Юдин А.Л., Юматова Е.А.* Мультипланарная и трехмерная обработка данных мультидетекторной компьютерной томографии в оценке протяженности кардиоэзофагеального рака [Электронный ресурс] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2013. № 13(1). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/umatova_v13.htm.

3. *Бортный Н.А.* Понятие и Рентгенодиагностика кардиоэзофагеального рака (лекция) // Променева діагностика, променева терапія. 2014. № 3. С. 37–41.

4. *Власов П.В.* Рентгенодиагностика заболеваний органов пищеварения. М.: Видар-М, 2008. С. 189–196.

5. *Воропаева Л.А., Диомидова В.Н.* Ультразвуковая дифференциальная диагностика экзофитнорастущих форм опухолей желудка // Медицинский альманах. 2009. № 3(8), сент. С. 81–84.

6. *Воропаева Л.А., Диомидова В.Н.* Использование современных технологий лучевой диагностики в скрининге изъязвленного рака желудка // Вестник Чувашского университета. 2010. № 3. С. 102–109.

7. *Воропаева Л.А., Диомидова В.Н.* Оптимизация протокола магнитно-резонансной томографии в диагностике рака желудка // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 9, № 3. С. 359–362.

8. *Горшков А.Н.* Возможности лучевых методов исследования (УЗИ, КТ) в предоперационной оценке внутристеночной инвазии рака желудка // Вестник рентгенология и радиологии. 2001. № 2. С. 27–34.

9. *Горшков А.Н., Мешков В.М., Грачева Н.И., Зарицкая В.А.* Возможности лучевых методов исследования (УЗИ, КТ) в предоперационной оценке внутристеночной инвазии рака желудка // Вестник рентгенологии и радиологии. 2001. № 2. С. 27–34.

10. *Давыдов М.И.* Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торакоабдоминальной клинике // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 4–5. С. 468–479.

11. *Давыдов М.И., Ведьшер Л.З., Поляков Б.И., Ганцев Ж.Х., Петерсон С.Б.* Онкология: модульный практикум. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 320 с.

12. *Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х.* Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 920 с.

13. *Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д.* Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза // Русский медицинский журнал. 2008. № 13. С. 914–920.

14. *Давыдов М.И., Туркин И.К., Стилиди И.С., Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д.* Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003. № 1. С. 82–88.

15. *Диомидова В.Н.* Визуальная характеристика неизмененного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. 2015. № 4. С. 46–55.

16. *Диомидова В.Н.* Ультразвуковая ангиография и оценка опухолевой инвазии сосудов при раке желудка // Вестник Чувашского университета. 2007. № 2. С. 72–78.

17. *Диомидова В.Н.* Ультрасонография в диагностике опухолей желудка: автореф. дис. … канд. мед. наук. Казань, 1999. 22 с.

18. *Диомидова В.Н.* Возможности трансабдоминальной эхографии в диагностике рака желудка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 2. С. 14–24.

19. *Дмитриева А.Н., Мальчугина Е.Л.* Лучевая диагностика кардиоэзофагеального рака в Чувашской республике методом мультиспиральной компьютерной томографии // Поволжский онкологический вестник, научно-практический журнал. 2017. № 3(30). С. 51–59.

20. *Кабин Ю.В.* Сравнительная оценка инструментальных методов исследования в стадировании рака желудка // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2007. № 4. С. 151.

21. *Казакевич В.И.* Возможности ультразвуковой диагностики при определении перехода рака желудка на пищевод // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. Т. 7, № 5, Прил. № 5. С. 84.

22. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.

23. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.

24. *Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О.* Надо ли проводить ультразвуковое исследование при раке желудка для уточнения местной распространенности процесса? // Лучевая диагностика и терапия. 2013. № 3. С 40–45.

25. *Наркевич Б.Я., Долгушин Б.И.* Радиационная безопасность в рентгенодиагностике и интервенционной радиологии // Диагностическая интервенционная радиология. 2009. Т. 3, № 2. С. 67–76.

26. *Савельев И.Н., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Величко С.А., Тузиков С.А., Миллер С.В.* Роль УЗИ и КТ в лучевой диагностике кардиоэзофагиального рака // Бюллетень сибирской медицины. 2016. № 15(4). С. 91–96.

27. *Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г.* Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорадиологической клинике // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 1(5). С. 5–13.

28. *Синицын В.Е.* Безопасность магнитно-резонансной томографии – современное состояние вопроса // Диагностическая интервенционная радиология. 2010. Т. 4, № 3. С. 61–66.

29. *Сташук Г.А.* Магнитно-резонансная томография в диагностике рака желудка (по материалам рентгено-МРТ-морфологических сопоставлений): автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2004.

30. *Тер-Ованесов М.Д., Давыдов М.И., Леснидзе Э.Э.* Индекс лимфогенного метастазирования (ИЛМ) как прогностический фактор хирургического лечения рака желудка, способный нивелировать феномен миграции стадии // Материалы V съезда онкологов стран СНГ. Ташкент, 2008. С. 36.

31. *Труфанов Г.Е., Иванусa С.Я., Лыткин М.В.* Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в дооперационном стадировании рака желудка // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2006. № 2. С. 23–26.

32. *Шахов Б.Е., Воропаева Л.А., Диомидова В.Н., Мельников С.Н.* Использование усовершенствованных технологий магнитно-резонансной томографии в исследовании желудка // Медицинский альманах. 2010. № 4(13). С. 277–280.

33. *Ahn H.S., Lee H.J., Yoo M.W., Kim S.G., Im J.P., Kim S.H., Kim W.H., Lee K.U., Yang H.K.* Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J. Surg. Oncol*., 2009, vol. 99(1), pp. 20–27. DOI: 10.1002/jso.21170.

34. *Chen C.Y., Hsu J.S., Wu D.C., Kang W.Y., Hsieh J.S., Jaw T.S., Wu M.T., Liu G.C.* Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT-correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*, 2007, vol. 242 (2). P. 472–482.

35. *Cidón E.U., Cuenca I.J.* Gastric adenocarcinoma: is computed tomography useful in preoperative staging? *Clinical Medicine: Oncology*, 2009, vol. 3, pp. 91–97.

36. *Kelly S., Harris K.M., Berry E. et al.* A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*, 2001, vol. 49, no. 4. P. 534–539.

37. *Kim H.J., Kim A.Y., Oh S.T., Kim J.S., Kim K.W., Kim P.N., Lee M.G., Ha H.K.* Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*, 2005, vol. 236 (3), pp. 879–885.

38. *Kim H.J., Kim A.Y., Oh S.T., Kim J.S., Kim K.W., Kim P.N., Lee M.G., Ha H.K.* Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*, 2005, vol. 236 (3), pp. 879–885.

39. *Kutup A, Link BC, Schurr PG, et al.* Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy*, 2007, vol. 39, pp. 715–719.

40. *Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Tsuboyama T., Kim T., Nushijima Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Mori M., Doki Y.* Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery*, 2011, vol. 149 (5), pp. 672–679. DOI: 10.1016/j. surg.2010.12.003.

41. *Polkowski M., Palucki J., Wronska E., Szawlowski A., Nasierowska-Guttmejer A., Butruk E.* Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy*, 2004, vol. 36 (7), pp. 617–623.

42. Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105. *Annals of the ICRP*, 2007, vol. 37(6). Available at: http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20105.

43. *Saha S., Dehn T.C.* Ratio of invaded to removed lymph nodes as a prognostic factor in adenocarcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis. Esophagus*, 2001, vol. 14(1), pp. 32–36.

44. *Shellok F.G. Spinazzi A.* MRI safety update 2008. Part 1: MRI contrast agents and nefrogenic systemic fibrosis. *AJR*, 2008, vol. 191(4), pp. 1129–1139.

45. *Siewert J.R.* Classification of the adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg*., 1998. no. 85, pp. 1457–1459.

46. *Siewert J.R., Holscher A.H., Becker K. et al.* Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg*., 1996, vol. 58, pp. 25–34.

47. *Sobin L., Gospodarowicz. M., Wittekind C., eds.* TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York, Wiley, 2009.

ДМИТРИЕВА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер; аспирантка, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (dmitrieva.rabota@mail.ru).

A. DMITRIEVA

INFORMATIVE VALUE OF RADIATION DIAGNOSIS METHODS IN ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION CANCER

***Key words**: esophago-gastric junction, cancer, ultrasound diagnostics, radiography, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging.*

The use of various modern radiological diagnosing methods of cancer in the esophago-gastric junction (EGJ) at a preoperative stage is analyzed on the basis of literature data in order to identify the most informative method among them both in terms of opportunities for primary tumor detection and determining the extent of the tumor process. Currently stomach cancer remains an urgent problem. The incidence of stomach cancer in Russia for many years has remained quite high. In 2017 gastric cancer ranked 6th (25,4 per 100 thousand persons) among all malignant neoplasms in population of Russia. In mortality structure cancer of a stomach ranked higher, the 2nd place (9,8 per 100 thousand persons). The rates of untimely diagnosis of gastric cancer and, accordingly, mortality during one year after making the diagnosis, are extremely high amounting to 46,6%. Despite some decrease in the incidence of cancer in distal gastric segments, in recent years there has been an increase in the frequency of tumor lesions in the EGJ. Localization of the tumor in the proximal stomach part causes a more unfavorable prognosis for patients due to later clinical manifestations and characteristics of metastases. The analysis of available publications of domestic and foreign authors showed that the problem of timely detecting EGJ cancer remains relevant in view of complexity of examining the proximal stomach segments. The problem of differential diagnosis of reactive and metastatic lesions in regional lymph nodes remains unsolved. A comparative study of opportunities in using various methods of radiation diagnosis, ranging from radiography and ending with modern techniques such as magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound examination of the stomach showed the need for targeted use of these methods, taking into account sensitivity and specificity of each of them, depending on specific location of the tumor in the stomach and extent of the tumor process. Thus, it is necessary to introduce more widely into clinical practice MRI and ultrasound examination of the stomach due to their high soft tissue resolution.

References

1. Agababyan T.A., Silant'eva N.K., Skoropad V.Yu. *Komp'yuterno-tomograficheskaya semiotika vneorgannogo rasprostraneniya raka* [Computer tomographic semiotics of cancer spread outside the organs]. *Radiologiya – 2009: materialy III Vseros. natsional'nogo kongressa luchevykh diagnostov i terapevtov (Moskva, 26-29 maya 2009 g.)* [Proc. of Rus. National Congress of beam exert and therapists «Radiology-2009»]. Moscow, 2009, pp. 17–18.

2. Afanas'eva N.I., Kulagin A.L., Sologubova G.F., Yudin A.L., Yumatova E.A. *Mul'tiplanarnaya i trekhmernaya obrabotka dannykh mul'tidetektornoi komp'yuternoi tomografii v otsenke protyazhennosti kardioezofageal'nogo raka* [Multidetector computed tomography multiplanar and three-dimensional data processing in the evaluation of the extension of cardioesophageal cancer]. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*, 2013, no. 13(1). Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/umatova_v13.htm.

3. Bortnyi N.A. *Ponyatie i Rentgenodiagnostika kardioezofageal'nogo raka (lektsiya)* [Concept and Radiodiagnosis of cardioesophageal cancer (lecture)]. *Promeneva diagnostika, promeneva terapiya*, 2014, no. 3, pp. 37–41.

4. Vlasov P.V. *Rentgenodiagnostika zabolevanii organov pishchevareniya* [X-ray diagnosis of digestive organs]. Moscow, Vidar-M Publ., 2008, pp. 189–196.

5. Voropaeva L.A., Diomidova V.N. *Ul'trazvukovaya differentsial'naya diagnostika ekzofitnorastushchikh form opukholei zheludka* [Ultrasonic Differential Diagnostics of Exophytic Growing Forms of Gaster Tumors]. *Meditsinskii al'manakh*, 2009, no. 3(8), Sept., pp. 81–84.

6. Voropaeva L.A., Diomidova V.N. *Ispol'zovanie sovremennykh tekhnologii luchevoi diagnostiki v skrininge iz"yazvlennogo raka zheludka* [The use of contemporary radial diagnostics of stomach cancer]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2010, no. 3, pp. 102–109.

7. Voropaeva L.A., Diomidova V.N. *Optimizatsiya protokola magnitno-rezonansnoi tomografii v diagnostike raka zheludka* [Optimization of the magnetic resonance imaging protocol in diagnosis of gastric cancer]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2010, vol. 9, № 3, pp. 359–362.

8. Gorshkov A.N. *Vozmozhnosti luchevykh metodov issledovaniya (UZI, KT) v predoperatsionnoi otsenke vnutristenochnoi invazii raka zheludka* [Possibilities of radiological research methods (ultrasound, CT) in the preoperative assessment of intraparietal invasion of gastric cancer]. *Vestnik rentgenologiya i radiologii*, 2001, no. 2, pp. 27–34.

9. Gorshkov A.N., Meshkov V.M., Gracheva N.I., Zaritskaya V.A. *Vozmozhnosti luchevykh metodov issledovaniya (UZI, KT) v predoperatsionnoi otsenke vnutristenochnoi invazii raka zheludka* [Possibilities of radiological research methods (ultrasound, CT) in the preoperative assessment of intraparietal invasion of gastric cancer]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, 2001, no. 2, pp. 27–34.

10. Davydov M.I. *Printsipy khirurgicheskogo lecheniya zlokachestvennykh opukholei v torakoabdominal'noi klinike* [Possibilities of radiological research methods (ultrasound, CT) in the preoperative assessment of intraparietal invasion of gastric cancer]. *Voprosy onkologii*, 2002, vol. 48, № 4–5, pp. 468–479.

11. Davydov M.I., Ved'sher L.Z., Polyakov B.I., Gantsev Zh.Kh., Peterson S.B. *Onkologiya: modul'nyi praktikum* [Oncology: modular workshop]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008, 320 p.

12. Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. *Onkologiya* [Oncology]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010, 920 p.

13. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D. *Rak proksimal'nogo otdela zheludka: sovremennaya klassifikatsiya, taktika khirurgicheskogo lecheniya, faktory prognoza* [Gastric proximal cancer: modern tactics of surgical treatment, classification, Prognosis factors]. *Russkii meditsinskii zhurnal*, 2008, no. 13, pp. 914–920.

14. Davydov M.I., Turkin I.K., Stilidi I.S., Polotskii B.E., Ter-Ovanesov M.D. *Kardioezofageal'nyi rak: klassifikatsiya, khirurgicheskaya taktika, osnovnye faktory prognoza* [Cardioesophageal cancer: classification, surgical tactics, the main factors of the prognosis]. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*, 2003, no. 1, pp. 82–88.

15. Diomidova V.N. *Vizual'naya kharakteristika neizmenennogo i operirovannogo zheludka pri ul'trazvukovom issledovanii* [Visual Characteristic of Unaltered and Operated Stomach with the Help of Ultrasound Research]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2015, no. 4, pp. 46–55.

16. Diomidova V.N. *Ul'trazvukovaya angiografiya i otsenka opukholevoi invazii sosudov pri rake zheludka* [Ultrasonic angiography and assessment of tumor invasiveness of blood vessels in gastric cancer]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2007, no. 2, pp. 72–78.

17. Diomidova V.N. *Ul'trasonografiya v diagnostike opukholei zheludka: avtoref. dis. … kand. med. nauk* [Ultrasonography in the diagnosis of stomach tumors. Diss. Abstract]. Kazan, 1999, 22 p.

18. Diomidova V.N. *Vozmozhnosti transabdominal'noi ekhografii v diagnostike raka zheludka* [The Value of Transabdominal Echography in Stomach Carcinoma Diagnosis]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2007, no. 2, pp. 14–24.

19. Dmitrieva A.N., Mal'chugina E.L. *Luchevaya diagnostika kardioezofageal'nogo raka v Chuvashskoi respublike metodom mul'tispiral'noi komp'yuternoi tomografii* [X-Ray diagnostics of cardioesophageal cancer in Chuvash Republic using multidetector somputed tomography method]. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik, nauchno-prakticheskii zhurnal*, 2017, no. 3(30), pp. 51–59.

20. Kabin Yu.V. *Sravnitel'naya otsenka instrumental'nykh metodov issledovaniya v stadirovanii raka zheludka* [Comparative evaluation of instrumental methods of research in the staging of gastric cancer]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2007, no. 4, pp. 151.

21. Kazakevich V.I. *Vozmozhnosti ul'trazvukovoi diagnostiki pri opredelenii perekhoda raka zheludka na pishchevod* [Ultrasonic diagnostic capabilities when defining the transition of stomach cancer in the esophagus]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 1998, vol. 7, no. 5, Annex., no. 5, pp. 84.

22. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasm in Russia in the year 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow, 2018, 250 p.

23. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2017 godu* [State of Oncology aid rendered to population of Russia in the year 2017]. Moscow, 2018, 236 p.

24. Mitina L.A., Kazakevich V.I., Stepanov S.O. *Nado li provodit' ul'trazvukovoe issledovanie pri rake zheludka dlya utochneniya mestnoi rasprostranennosti protsessa?* [Whether it is necessary to carry out an ultrasound scan in stomach cancer in order to clarify the local prevalence of process?]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2013, no. 3, pp. 40–45.

25. Narkevich B.Ya., Dolgushin B.I. *Radiatsionnaya bezopasnost' v rentgenodiagnostike i interventsionnoi radiologii* [Radiation safety in radiodiagnosis and Interventional Radiology]. *Diagnosticheskaya interventsionnaya radiologiya*, 2009, vol. 3, no. 2, pp. 67–76.

26. Savel'ev I.N., Frolova I.G., Afanas'ev S.G., Velichko S.A., Tuzikov S.A., Miller S.V. *Rol' UZI i KT v luchevoi diagnostike kardioezofagial'nogo raka* [Role of ultrasound and spiral computed tomography in diagnosis of cardioesophageal cancer]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 2016, no. 15(4), pp. 91–96.

27. Silant'eva N.K., Agababyan T.A., Skoropad V.Yu., Grishina O.G. *Zadachi komp'yuternoi tomografii pri obsledovanii bol'nykh rakom zheludka v onkoradiologicheskoi klinike* [The role of computed tomography in patients with gastric cancer in radio-oncological hospital]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2015, no. 1(5), pp. 5–13.

28. Sinitsyn V.E. *Bezopasnost' magnitno-rezonansnoi tomografii – sovremennoe sostoyanie voprosa* [Safety of magnetic resonance imaging-the current state of the question]. *Diagnosticheskaya interventsionnaya radiologiya*, 2010, vol. 4, no. 3, pp. 61–66.

29. Stashuk G.A. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike raka zheludka (po materiallam rentgeno-MRT-morfologicheskikh sopostavlenii): avtoref. dis. … d-ra med. nauk* [Magnetic resonance imaging in the diagnosis of gastric cancer (based on x-ray MRI morphological comparisons)]. Moscow, 2004.

30. Ter-Ovanesov M.D., Davydov M.I., Lesnidze E.E. *Indeks limfogennogo metastazirovaniya (ILM) kak prognosticheskii faktor khirurgicheskogo lecheniya raka zheludka, sposobnyi nivelirovat' fenomen migratsii stadia* [Index of lymphatic metastasis (ILM) as a prognostic factor of gastric cancer surgical treatment capable of reverse migration phenomenon stage]. In: *Materialy V s"ezda onkologov stran SNG* [Materials V Congress of oncologists in CIS countries]. Tashkent, 2008, pp. 36.

31. Trufanov G.E., Ivanusa S.Ya., Lytkin M.V. *Vozmozhnosti vysokopol'noi magnito-rezonansnoi tomografii v dooperatsionnom stadirovanii raka zheludka* [Potentialities of high field magnetic resonance tomography in preoperative staging of gastric cancer]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*, 2006, no. 2, pp. 23–26.

32. Shakhov B.E., Voropaeva L.A., Diomidova V.N., Mel'nikov S.N. *Ispol'zovanie usovershenstvovannykh tekhnologii magnitno-rezonansnoi tomografii v issledovanii zheludka* [The use of the improved technologies of magnetic resonance tomography in the examination of stomach]. *Meditsinskii al'manakh*, 2010, no. 4(13), pp. 277–280.

33. Ahn H.S., Lee H.J., Yoo M.W., Kim S.G., Im J.P., Kim S.H., Kim W.H., Lee K.U., Yang H.K. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J. Surg. Oncol.*, 2009, vol. 99(1), pp. 20–27. DOI: 10.1002/jso.21170.

34. Chen C.Y., Hsu J.S., Wu D.C., Kang W.Y., Hsieh J.S., Jaw T.S., Wu M.T., Liu G.C. Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT-correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology*, 2007, vol. 242 (2). P. 472–482.

35. Cidón E.U., Cuenca I.J. Gastric adenocarcinoma: is computed tomography useful in preoperative staging? *Clinical Medicine: Oncology*, 2009, vol. 3, pp. 91–97.

36. Kelly S., Harris K.M., Berry E. et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut*, 2001, vol. 49, no. 4. P. 534–539.

37. Kim H.J., Kim A.Y., Oh S.T., Kim J.S., Kim K.W., Kim P.N., Lee M.G., Ha H.K. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*, 2005, vol. 236 (3), pp. 879–885.

38. Kim H.J., Kim A.Y., Oh S.T., Kim J.S., Kim K.W., Kim P.N., Lee M.G., Ha H.K. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology*, 2005, vol. 236 (3), pp. 879–885.

39. Kutup A, Link BC, Schurr PG, et al. Quality control of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer. *Endoscopy*, 2007, vol. 39, pp. 715–719.

40. Makino T., Fujiwara Y., Takiguchi S., Tsuboyama T., Kim T., Nushijima Y., Yamasaki M., Miyata H., Nakajima K., Mori M., Doki Y. Preoperative T staging of gastric cancer by multi-detector row computed tomography. *Surgery*, 2011, vol. 149 (5), pp. 672–679. DOI: 10.1016/j. surg.2010.12.003.

41. Polkowski M., Palucki J., Wronska E., Szawlowski A., Nasierowska-Guttmejer A., Butruk E. Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy*, 2004, vol. 36 (7), pp. 617–623.

42. Radiological Protection in Medicine. ICRP Publication 105. *Annals of the ICRP*, 2007, vol. 37(6). Available at: http://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20105.

43. Saha S., Dehn T.C. Ratio of invaded to removed lymph nodes as a prognostic factor in adenocarcinoma of the distal esophagus and esophagogastric junction. *Dis. Esophagus*, 2001, vol. 14 (1), pp. 32–36.

44. Shellok F.G. Spinazzi A. MRI safety update 2008. Part 1: MRI contrast agents and nefrogenic systemic fibrosis. *AJR*, 2008, vol. 191(4), pp. 1129–1139.

45. Siewert J.R. Classification of the adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg*., 1998. no. 85, pp. 1457–1459.

46. Siewert J.R., Holscher A.H., Becker K. et al. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg*., 1996, vol. 58, pp. 25–34.

47. Sobin L., Gospodarowicz. M., Wittekind C., eds. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York, Wiley, 2009.

DMITRIEVA ANASTASIYA – Radiologist, Republican Clinical Oncology Center; Post-Graduate Student, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (dmitrieva.rabota@mail.ru).

УДК [616.329+618.1]-006.6-073.75
ББК Р569.433-436+Р569.71-436

В.Н. ДИОМИДОВА, М.А. САФОНОВА,
А.Н. ДМИТРИЕВА, В.С. ВИНОГРАДОВА

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

Ключевые слова: *лучевая диагностика, первично-множественные новообразования, желудок, рак, женские репродуктивные органы.*

Цель исследования – изучить информативность лучевой диагностики первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) желудочно-кишечного тракта и женских репродуктивных органов. Актуальность обусловлена ежегодным увеличением числа впервые выявленных онкологических больных, в том числе полинеоплазиями. Использованы технологии лучевой диагностики: ультразвуковые, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография. Статистический анализ проводился с использованием методов медицинской статистики (достоверные различия – $p \leq 0,05$). Поражение органов желудочно-кишечного тракта среди больных с ПМЗН диагностировано у 385 (средний возраст – 55,2±2,9 года), женщин среди них меньше (173 женщины, 44,9%), чем мужчин. Синхронные злокачественные новообразования (ЗНО) органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) установлены у 96 больных (24,94%), метахронные – у 289 (75,06%). Сочетание метахронных ЗНО органов ЖКТ и эндометрия обнаружено у 14 (4,8%), молочной железы – 25 (8,6%), миометрия – 9 (3,1%), шейки матки и яичников – по 3 случая (1,04%). Синхронные ПМЗН с поражением ЖКТ и ЖРО: пищевод – эндометрий – 1 случай (1,04%); желудок – молочная железа, желудок – тело матки – по 1 случаю (1,04%); ободочная кишка – молочная железа и ободочная кишка – яичники – по 4 случая (4,2%); ободочная кишка – шейка матки и ободочная кишка – эндометрий – по 1 случаю (1,04%). Информативность комплексной лучевой диагностики составила: чувствительность – 90,28%, специфичность – 91,43%, точность – 90,85%. Для выявления полинеоплазии необходимо использовать все технологии лучевой диагностики в алгоритме исследования пациентов как на этапе скрининга, так и на этапе первичной и дифференциальной диагностики первично-множественной и метастатической опухоли органов пищеварения и всех остальных систем.

Введение. В последние годы на территории Российской Федерации, как и практически во всех странах мира, наряду с увеличением общей заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций отмечается увеличение заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями.

В 2017 г. в Российской Федерации диагностировано 617 177 впервые выявленых случаев ЗНО (в сравнении с данными 2016 г. – прирост на 3,0%). Доля ПМЗН среди них составила 8,1% (в 2016 г. – 7,5%). В 2017 г. среди впервые выявленных ЗНО было 50 100 случаев ПМЗН, что на 100 тыс. населения составило 34,1 случая [6].

Анализ заболеваемости за 2017 г. в сравнении с результатами 2011 г. показывает прирост случаев ПМЗН на 3,4% среди выявленных впервые случаев полинеоплазий в России (в 2011 г. было первично выявлено 24 774 больных – 4,7%) [14].

Среди случаев ПМЗН с поражением органов пищеварения с вовлечением в опухолевый процесс желудка отмечаются самые разные сочетания по локализации вторых опухолей. Об этом свидетельствуют данные разных исследователей. В работе В.Ю. Сельчука отмечена наиболее частая локализа-

ция первой опухоли у страдающих ПМЗН в органах пищеварительной системы (из 187 – у 157 больных, что составило 83,96 ± 2,08%), среди них поражение желудка отмечено у 28 больных [13].

У больных раком желудка при полинеоплазиях локализация второй опухоли у мужчин чаще выявляется в толстой кишке, пищеводе, легких, у женщин – в репродуктивных органах и толстой кишке [18].

Исследования А.А. Свиридова, посвященные изучению ПМЗН с синхронным поражением желудка, показывают наиболее частую локализацию вторых ЗНО в органах грудной (28,3%), тазовой (28,3%) и брюшной (17,5%) полостей. При этом частота встречаемости двух синхронных злокачественных опухолей составила 95,8±1,8%, трех – у 4,2+1,8% больных ($p < 0,05$) [12].

Как свидетельствуют публикации разных авторов, преобладают метахронные полинеоплазии, но частота развития ПМЗН у больных раком желудка колеблется от 1,3 до 11% [10, 15, 17].

Имеются сообщения о случае ПМЗН с первичной локализации ЗНО в желудке с поражением щитовидной и молочной желез [7]. В других публикациях отражено, что может встречаться рак желудка с одномоментным поражением органов ЗНО любой локализации, связи с чем необходимо исследование органов для исключения случаев ПМЗН [15].

В связи с этим целью работы было изучение диагностической информативности методов лучевой диагностики первично-множественных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и женских репродуктивных органов.

Материалы и методы исследования. Представлен анализ результатов исследования больных ПМЗН (всего 1604 случая), в том числе – с поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 385 (основная группа), средний возраст – 55,2±2,9 года. Среди пациентов основной группы женщин встретилось меньше (173 женщины, 44,9%), чем мужчин.

Все пациенты проходили диагностику и лечение в АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Чувашской Республики с 2012 г. по 2016 г.

Пациенты основной группы прошли комплексное исследование органов грудной, брюшной, тазовой полостей и забрюшинного пространства. Были использованы различные режимы и технологии лучевой диагностики: ультразвуковые исследования (Aixplorer (Supersonic Imagine, Франция) и AccuvixV10 и V20 (Medison, Южная Корея); рентгеновская компьютерная томография (LightSpeed VEX Plus (4-срезовый) и LightSpeed RT 16 («GE», США) и магнитно-резонансная томография (Excelart Vantage Atlas («Toshiba», Япония), 1,5 Тл) по стандартному протоколу сканирования и с использованием контрастных препаратов [1–5].

Критериями метахронных ЗНО при полинеоплазиях были: при обнаружении двух и более опухолей у одного и того же пациента – они должны быть отдельными (по органам, отделам органа/парных органов) и разной гистоморфологии или степени дифференцировки, у каждой – свои метастазы; в случаях наличия более одной опухоли одинаковой гистоморфологической структуры разница между первичной и вторичной опухолями – не менее чем 2 года [19].

Методами верификации и подтверждения достоверности результатов лучевой диагностики было гистоморфологическое исследование послеопераци-

онного материал с изучением структуры опухоли и органной принадлежности и иммуногистохимические исследования. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием стандартных методов медицинской статистики. Различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,05$. В соответствии с требованиями Федерального закона от 21.11.2013 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» учтены принципы добровольности и конфиденциальности при выполнении исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. За анализируемый период работы с помощью различных технологий лучевой диагностики в комплексном алгоритме обследования больных с ПМЗН с поражением органов ЖКТ (N-385) 2 опухоли диагностированы у 225 больных (58,4%), 3 – у 43 (11,2%), 4 – у 17 (4,4%). Синхронные ЗНО органов ЖКТ при этом установлены у 96 больных (24,94%), метахронные – в остальных 289 случаях (75,06%).

Временной интервал диагностики между первым и вторым ЗНО у больных с ПМЗН с поражением органов ЖКТ составил 9,9±2,2 года, между вторым и третьим – 7,6±1,7 года, третьим и четвертым – 4,6±0,9 года ($p > 0,05$).

Анализ возрастной структуры больных с ПМЗН с поражением органов ЖКТ на момент возникновения первичной опухоли показал более молодой средний возраст больных при метахронных ЗНО органов пищеварения – 54,9±3,1 года, в то время как при синхронных – 56,6±2,9 года. Но возраст больных при второй синхронной злокачественной опухоли был несколько моложе – 55,4±5,2 года, а при метахронных – 64,8±3,9 года.

По половой принадлежности среди больных основной группы с синхронными ЗНО с поражением органов ЖКТ преобладали женщины – 51(53,1%), а при метахронных количество мужчин было больше – 219 (56,9%).

Среди пораженных ЗНО органов пищеварительного тракта доля поражения желудка в основной группе была на первом месте как при синхронных опухолях (32,3%), так и при метахронных (26,6%). Частота локализации метахронных и синхронных ЗНО по органам ЖКТ при ПМЗН отражена в табл. 1.

Таблица 1

Локализация ЗНО по органам при ПМЗН с поражением органов пищеварительного тракта

Локализация ЗНО	Синхронные ЗНО (n = 96)		Метахронные ЗНО (n = 289)	
	абс.	%	абс.	%
Желудок	31	32,3	77	26,6
Ободочная кишка	15	15,6	53	18,3
Прямая кишка	20	20,8	50	17,3
Сигмовидная кишка	16	16,7	38	13,1
Пищевод	8	8,3	7	2,4
Тонкая кишка	0	-	1	0,3

В литературе имеются сведения, что среди больных с полинеоплазиями неуклонно увеличивается количество первично-множественных ЗНО пищеварительной системы и составляет до 34,2% от общего числа ПМЗН [9].

По мнению В.И. Чиссова и соавт., в тех случаях, когда при выявлении первого ЗНО любого органа из внимания упускается возможность наличия или появления новообразования другого органа, нередки случаи ошибочной диагностики метастатической опухоли вместо первично-множественных ЗНО [16]. В исследованиях П.З. Куталиа и соавт. отмечено, что чаще

всего в случаях полинеоплазий у женщин злокачественные новообразования яичников сочетаются с опухолями тела матки, молочной железы, толстой кишки и желудка [8].

С целью выявления множественного характера опухолевого процесса нами целенаправленно изучены варианты поражения ЗНО органов пищеварения и женских репродуктивных органов (ЖРО) при ПМЗН.

Изучение литературного материала многочисленных авторов позволило оценить состояние диагностики ПМЗН ЖРО и выявить проблемы, требующие более детального дальнейшего исследования. В настоящее время на фоне увеличения общего числа страдающих синхронными первично-множественными ЗНО увеличилось также количество женщин с синхронными полинеоплазиями с поражением ЖРО [11].

Анализ структуры метахронных ЗНО с поражением ЖКТ и ЖРО, проведенный нами, показал следующее.

Сочетанное поражение метахронными ЗНО органов ЖКТ (пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки) и эндометрия диагностировано у 14 пациенток (4,8%), первое место по частоте занимает комбинация с раком молочной железы (25 случаев – 8,6%). Случаев полинеоплазий с метахронной локализацией ЗНО в кишечнике и в миометрии было диагностировано у 9 (3,1%), кишечнике и шейке матки – у 3 (1,04%), кишечнике и яичнике также у 3 (1,04%).

Синхронные ЗНО с поражением ЖКТ и ЖРО по характеру комбинаций были: пищевод – эндометрий – 1 случай (1,04%); желудок – молочная железа, желудок – тело матки – по 1 случаю (1,04%); ободочная кишка – молочная железа и ободочная кишка – яичники – по 4 случая (4,2%); ободочная кишка – шейка матки и ободочная кишка – эндометрий – по 1 случаю (1,04%).

В последние годы основными методами выявления ПМЗН практически всех органов и систем человека являются все современные технологии лучевой диагностики,

Информативность основных методов лучевой диагностики при исследовании пациентов с ПМЗН с поражением органов ЖКТ в нашем исследовании была следующей (табл. 2).

Таблица 2

Информативность основных методов лучевой диагностики при исследовании пациентов с ПМЗН с поражением органов ЖКТ

Методы	Чувствительность	Специфичность	Точность	*p*
КТ	86,5	88,0	87,2	< 0,001
МРТ	85,5	80,9	83,1	< 0,001
УЗИ	83,3	79,4	81,3	< 0,001

Комплексное использование методов лучевой диагностики в сочетании с иммуногистохимическими исследованиями (для дифференцировки ПМЗН и метастатических опухолей) позволило улучшить диагностическую ситуацию: чувствительность составляла до 90,28%, специфичность – 91,43%, точность – 90,85%.

Таким образом, для своевременного выявления полинеоплазии необходимо использовать все доступные технологии лучевой диагностики в алгоритме исследования пациентов как на этапе скрининга, так и на этапе первичной и дифференциальной диагностики первично-множественной и метастатической опухоли органов пищеварения и всех остальных систем.

Литература

1. *Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Михайлов М.К., Яхин М.М., Нургалиев Р.Г., Сахапова Л.Р., Сафиуллина Л.Р., Диомидова В.Н., Уткельбаев Р.И.* Комплексная клинико-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилородуоденальной зоны / Камская гос. инж.-экон. академия. Набережные Челны, 2010. 413 с.

2. *Диомидова В.Н.* Визуальная характеристика неизмененного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. 2015. № 4. С. 46–55.

3. *Диомидова В.Н.* Ультразвуковая ангиография и оценка опухолевой инвазии сосудов при раке желудка // Вестник Чувашского университета. 2007. № 2. С. 72–78.

4. *Диомидова В.Н.* Ультрасонография в диагностике опухолей желудка: автореф. дис. … канд. мед. наук. Казань, 1999.

5. *Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В.* Эластография сдвиговой волной в оценке эндометрия и миометрия у здоровых женщин репродуктивного возраста // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 5. С. 51–56.

6. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. 250 с.

7. *Игнатьев А.И., Уханов А.П., Мергенов М.М., Малюшенков И.В.* Первично-множественный синхронный рак желудка, щитовидной и молочной желез // Хирургия. 2007. № 12. С. 49.

8. *Куталиа П.З., Сельчук В.Ю., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Шелепова В.М., Захарова Т.И.* Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 1. С. 80–86.

9. *Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С.* Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы // Медицинский альманах. 2011. № 5(18).

10. *Рухадзе Г.О., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А.* Риск развития метахронных злокачественных опухолей после хирургического и комбинированного (с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией) лечения больных раком желудка // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5(59). С. 17–19.

11. *Сафонова М.А., Диомидова В.Н., Захарова О.В., Ионов А.М., Сиордия А.А.* Поражение женских репродуктивных органов в структуре первично-множественных злокачественных новообразований // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т. 15, № 3. С. 48–53.

12. *Свиридов А.А.* Рак желудка в аспекте синхронных первично-множественных злокачественных новообразований: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2003.

13. *Сельчук В.Ю.* Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): дис. … д-ра мед. наук. М., 1994. С. 68.

14. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. 240 с.

15. *Уханов А.П., Мергенов М.М., Игнатьев А.И., Малюшенко И.В.* Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях у больных старших возрастных групп // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 40–43.

16. *Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А.* Развитие учения о первичной множественности злокачественных опухолей // Первично-множественные злокачественные опухоли / под ред. В.И.Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2000. С. 7–29.

17. *Chakrapan E., Weerapat S.* Metachronous Second Primary Colorec- tal Cancer in Patients with Gastric Cancer: Two Cases Report and Literature Review. *The Thai J. Surg*., 2011, vol. 32, pp. 35–40.

18. *Lee H., Lee B., Kim S. et al.* Microsatellite instability in synchronous gastric carcinomas. *Int. J. Cancer*., 2001, vol. 91, pp. 619–624.

19. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*., 1975, vol. 70, pp. 606–612.

ДИОМИДОВА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (diomidovavn@rambler.ru).

САФОНОВА МАРИНА АНАТОЛЬЕВНА – заведующая отделением рентгенодиагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (safmaran@yandex.ru).

ДМИТРИЕВА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер; аспирантка кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

ВИНОГРАДОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА – аспирантка кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

V. DIOMIDOVA, M. SAFONOVA, A. DMITRIEVA, V. VINOGRADOVA

RADIATION DIAGNOSIS OF PRIMARY MULTIPLE MALIGNANCIES INVOLVING THE GASTROINTESTINAL TRACT AND FEMALE REPRODUCTIVE ORGANS

Key words: *radiation diagnosis, primary multiple neoplasms, stomach, cancer, female reproductive organs.*

The purpose of the research is to study the informative value of diagnostic radiology in primary multiple malignant neoplasms (PMMNs) involving the gastrointestinal tract and female reproductive organs. The relevance is due to annual increase in the number of newly diagnosed cancer patients, including polyneoplasias. Diagnostic radiology methods – ultrasound, X-ray, computer and magnetic resonance imaging – were used. Statistical analysis was carried out using the methods of medical statistics (significant differences – p ≤ 0,05). Involvement of the gastrointestinal organs among patients with multiple primary malignant neoplasms was diagnosed in 385 patients (mean age 55,2±2,9 years).There were fewer women (173 women, 44,9%) than men. Simultaneous malignant neoplasms (MNs) of the gastrointestinal tract were diagnosed in 96 patients (24.94%), metachronous – in 289 (75,06%). Combination of metachronous malignant tumors of the gastrointestinal tract with endometrium was revealed in 14 patients (4,8%), with breast cancer – in 25 patients (8,6%), with myometrium – in 9 patients (3,1%), with cervix and ovary – 3 cases (1,04%) with each. Synchronous PMMNs with involvement of the gastrointestinal tract and female reproductive organs included: esophagus – endometrium – 1 case (1,04%); stomach – mammary gland, stomach – uterine body – 1 case for each (1,04%); colon – mammary gland and colon – ovaries – 4 cases each (4,2%); colon – cervix and colon – endometrium – 1 case each (1,04%). The informative value of complex diagnostic radiology was: sensitivity – 90,28%, specificity –91,43%, accuracy – 90,85%. To detect polyneoplasia, it is necessary to use all diagnostic radiology technologies available in the algorithm of patients' examination both at the stage of screening and at the stage of primary and differential diagnosis of primary multiple and metastatic tumors of the digestive organs and all other systems.

References

1. Akberov R.F., Zyyatdinov K.Sh., Mikhailov M.K., Yakhin M.M., Nurgaliev R.G., Sakhapova L.R., Safiullina L.R., Diomidova V.N., Utkel'baev R.I. *Kompleksnaya kliniko-luchevaya diagnostika zabolevanii, funktsional'nykh narushenii, porokov razvitiya i opukholevykh porazhenii pishchevoda, zheludka i piloroduodenal'noi zony* [Complex clinical and radiation diagnosis of diseases, functional disorders, malformations and tumor lesions of the esophagus, stomach and pyloroduodenal zone]. Naberezhnye Chelny, 2010, 413 p.

2. Diomidova V.N. *Vizual'naya kharakteristika neizmenennogo i operirovannogo zheludka pri ul'trazvukovom issledovanii* [Visual Characteristic of Unaltered and Operated Stomach with the Help of Ultrasound Research]. *Meditsinskaya vizualizatsiya*, 2015, no. 4, pp. 46–55.

3. Diomidova V.N. *Ul'trazvukovaya angiografiya i otsenka opukholevoi invazii sosudov pri rake zheludka* [Ultrasound angiography and evaluation of tumor invasion of vessels in gastric cancer]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2007, no. 2, pp. 72–78.

4. Diomidova V.N. *Ul'trasonografiya v diagnostike opukholei zheludka: avtoref. dis. … kand. med. nauk* [Ultrasonography in the diagnosis of gastric tumors]. Kazan, 1999.

5. Diomidova V.N., Zakharova O.V., Petrova O.V. *Elastografiya sdvigovoi volnoi v otsenke endometriya i miometriya u zdorovykh zhenshchin reproduktivnogo vozrasta* [Endometrium and Myometrium Shear Wave Elastography in Healthy Women of Reproductive Age]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, 2015, no. 5, pp. 51–56.

6. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasm in Russia in the year 2017 (morbidity and mortality]. Moscow, 2018, 250 p.

7. Ignat'ev A.I., Ukhanov A.P., Mergenov M.M., Malyushenkov I.V. *Pervichno-mnozhestvennyi sinkhronnyi rak zheludka, shchitovidnoi i molochnoi zhelez* [Primary multiple synchronous cancer of the stomach, thyroid and breast]. *Khirurgiya*, 2007, no. 12, p. 49.

8. Kutalia P.Z., Sel'chuk V.Yu., Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Shelepova V.M., Zakharova T.I. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya yaichnikov i polineoplazii: klinika, diagnostika, zakonomernosti razvitiya, prognoz* [Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*, 2011, no. 1, pp. 80–86.

9. Popova T.N., Fedorov V.E., Kharitonov B.S. *Pervichno-mnozhestvennye sinkhronnye zlokachestvennye novoobrazovaniya pishevaritel'noi sistemy* [Multifocal synchronous malignant growths of digestive system]. *Meditsinskii al'manakh*, 2011, no. 5(18).

10. Rukhadze G.O., Skopopad V.Yu., Berdov B.A. *Risk razvitiya metakhronnykh zlokachestvennykh opukholei posle khirurgicheskogo i kombinirovannogo (s predoperatsionnoi i intraoperatsionnoi luchevoi terapiei) lecheniya bol'nykh rakom zheludka* [Risk of developing metachronic carcinomas in gastriccancer patients treated with surgery alone and in combination with preoperative and intraoperativeradiation therapy]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2013, no. 5(59), pp. 17–19.

11. Safonova M.A., Diomidova V.N., Zakharova O.V., Ionov A.M., Siordiya A.A. *Porazhenie zhenskikh reproduktivnykh organov v strukture pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh novoobrazovanii* [Affection of female reproductive organs in the structure of multiple primary malignant neoplasms]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 48–53.

12. Sviridov A.A. *Rak zheludka v aspekte sinkhronnykh pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh novoobrazovanii: avtoref. dis. … kand. med. nauk* [Stomach cancer in the aspect of synchronous primary multiple malignancies. Diss. Abstract]. Moscow, 2003.

13. Sel'chuk V.Yu. *Pervichno-mnozhestvennye zlokachestvennye opukholi (klinika, lechenie i zakonomernosti razvitiya): dis. … d-ra med. nauk* [Primary-multiple malignant tumors (clinic, treatment and development patterns)]. Moscow, 1994, p. 68.

14. Chissov V.I., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2011 godu* [State of Oncology aid rendered to population of Russia in 2011 year]. Moscow, 2012, 240 p.

15. Ukhanov A.P., Mergenov M.M., Ignat'ev A.I., Malyushenko I.V. *Rak zheludka pri pervichno-mnozhestvennykh zlokachestvennykh opukholyakh u bol'nykh starshikh vozrastnykh grupp* [Stomach cancer in primary multiple malignant tumors in patients of older age groups]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2007, no. 2, pp. 40–43.

16. Chissov V.I., Trakhtenberg A.Kh., Frank G.A. *Razvitie ucheniya o pervichnoi mnozhestvennosti zlokachestvennykh opukholei* [Development of the doctrine of a plurality of primary malignant tumors]. In Chissov B.I., Trakhtenberg A.Kh., eds. *Pervichno-mnozhestvennye zlokachestvennye opukholi* [Primary-multiple malignant tumors]. Moscow, Meditsina Publ., 2000, pp. 7–29.

17. Chakrapan E., Weerapat S. Metachronous Second Primary Colorectal Cancer in Patients with Gastric Cancer: Two Cases Report and Literature Review. *The Thai J. Surg*., 2011, vol. 32, pp. 35–40.

18. Lee H., Lee V., Kim S. et al. Microsatellite instability in synchronous gastric carcinomas. *Int. J. Cancer*., 2001, vol. 91, pp. 619–624.

19. Martini N., Melamed M.R. Multiple primary lung cancers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*., 1975, vol. 70, pp. 606–612.

DIOMIDOVA VALENTINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (diomidovavn@rambler.ru).

SAFONOVA MARINA – Head of Radiology Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; Post-Graduate Student of Obstetrics and Gynecology Department, Chuvash state University, Russia, Cheboksary (safmaran@yandex.ru).

DMITRIEVA ANASTASIA – Doctor-Roentgenologist of Radiodiagnosis Department, Republican Clinical Oncology Center; Post-Graduate Student of Internal Medicine Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

VINOGRADOVA VALENTINA – Post-Graduate Student of Obstetrics and Gynecology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

УДК 614(571)
ББК 56.14

С.П. САПОЖНИКОВ, В.А. КОЗЛОВ, А.В. ГОЛЕНКОВ, М.В. ИЛЬИН

ХРОНОПАТТЕРНЫ ВЫЗОВОВ СКОРОЙ ПОМОЩИ В ОТВЕТ НА УПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ключевые слова: *алкоголь, хронориттм, скорая психиатрическая помощь, зависимость от алкоголя, гендерные различия, риск самоубийств.*

Проведено изучение хронологических закономерностей вызовов бригад скорой психиатрической помощи за один год людьми, испытывающими негативные последствия после употребления этилового спирта. Установлено, что средний возраст пациентов по классу F10-F19 – 38,3±29,1 года, мужчины составили 81,4%. Мужчины совершали статистически значимые по количеству вызовы бригад скорой психиатрической помощи в интервале с 18.00 до 23.59 часа (36,7%) и в январе (12,3%), а для женщины – в субботу и воскресенье (40,6%), т.е. у женщин, в отличие от мужчин, хронологический ритм рабочей недели сохранялся. Получены достоверные корреляционные связи временных рядов вызовов в течение суток у мужчин с хронологическими особенностями самоубийств, совершенных в состоянии алкогольного опьянения жителями Чебоксар. Выявленные нами хронологические особенности вызовов бригад скорой психиатрической помощи существенно отличаются от результатов, полученных в других исследованиях. Есть основания полагать, что эти несоответствия связаны с влиянием на биоритмы людей не учтенного нами и другими исследователями комплекса природных, экологических, этнических, экономических и урбанистических факторов разной силы.

Актуальность. Психические расстройства, являясь, по сути, многофакторными метаболическими нарушениями регуляции психических функций, должны сопровождаться закономерными изменениями биологического синхронизма, что должно отличать поведение больных в популяции от здоровых лиц [2]. Поэтому можно предположить, что обращение за помощью на станцию скорой помощи можно рассматривать как время наступления критического состояния психики. Желание уйти из реальной жизни с помощью употребления психоактивных веществ, с одной стороны, отражает социальную несостоятельность индивидуума, с другой – должно менять его адаптивность и, как следствие, его биологический синхронизм. Разрушение хронобиологических паттернов, свойственных здоровым людям, при злоупотреблении таким психоактивным веществом, как этиловый алкоголь, нами было описано ранее [5]. Соответственно, актуальность настоящего исследования определена значительной частотой аддиктивного поведения, сопровождаемого употреблением различных психоактивных веществ, вызывающего социально-юридические и медицинские последствия.

Цель настоящего исследования – выявление в течение календарного года хронологических особенностей появления состояний, связанных с употреблением психоактивных веществ (F10-F19) и потребовавших вызова скорой медицинской психиатрической бригады.

Материал и методы исследования. Проведена оценка всех вызовов психиатрической бригады г. Чебоксары в течение одного календарного года. Рассчитывали количество и долю вызовов в течение суток с учетом трехчасовых интервалов, по дням недели и месяцам года. Оценку различий между фактической и вероятностной относительной величиной доли вызовов, приходящихся на изучаемый временной промежуток, в одной выборке проводили

с помощью *z*-критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Коэффициенты соответствия рассчитывали при помощи метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. За 2016 г. был зарегистрирован 3121 вызов у одной из бригад скорой психиатрической помощи. В соответствии с выставленными диагнозами было установлено, что психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10-F19), по количеству вызовов занимали второе место среди всех вызовов за год и составляли 25,8%.

Средний возраст всех обратившихся за помощью составил 39,3±26,7 года, а по классу F10-F19 – 38,3±29,1. Мужчины среди пациентов данного класса болезней составили 81,4%. Сравнивая численность мужчин и женщин в различных возрастных группах можно отметить, что первых было больше в возрастной группе 18-44 года (65,6% и 48,7%, соответственно, $p < 0,001$, *z*-тест). В возрастных группах 45-59 лет и 60-74 года достоверно большую долю составили женщины: 25,6 и 7,6% у мужчин, 34,7 и 14,7% – у женщин ($p < 0,026$ и $p < 0,0079$, соответственно, z-тест).

Структура причин вызовов по классу F10-F19 представлена на рис. 1. Видно, что все вызова были связаны с синдромами, возникающими вследствие употребления алкоголя, а не каких-либо других наркотических средств или психоактивных веществ. Среди причин вызовов, объединенных в категорию психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя, превалировали причины, связанные с синдромом зависимости от алкоголя (F.10.2) – 27,79%, острой интоксикацией алкоголем (F.10.0) – 20,0%, состоянием отмены употребления алкоголя (F.10.3) – 19,7% и состоянием отмены с делирием (F.10.4) – 14,8%. Другие синдромы, такие как психотическое расстройство (F.10.5) и неуточненное психическое расстройство (F.10.9), в структуре вызовов вместе составили 17,7%.

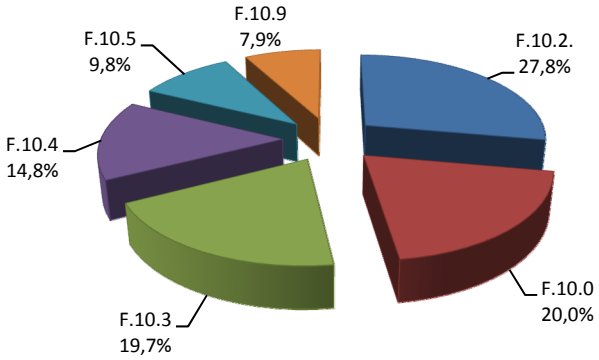
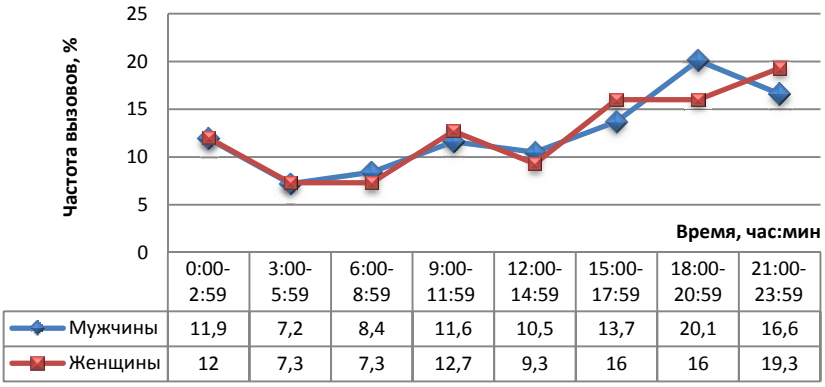


Рис. 1. Структура причин вызовов по классу F10-F19

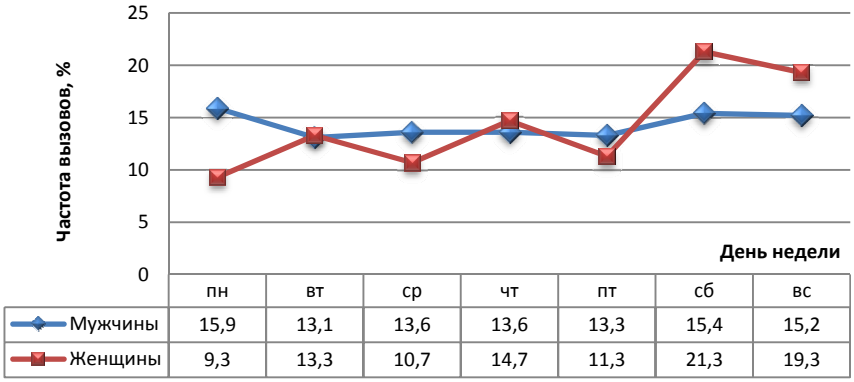
Таким образом, в нашем исследовании превалирующее число вызовов скорой помощи связано с непосредственными или отдаленными последствиями длительного употребления спиртсодержащих напитков. Суточные хронологические особенности вызовов представлены на рис. 2.



	0:00-2:59	3:00-5:59	6:00-8:59	9:00-11:59	12:00-14:59	15:00-17:59	18:00-20:59	21:00-23:59
Мужчины	11,9	7,2	8,4	11,6	10,5	13,7	20,1	16,6
Женщины	12	7,3	7,3	12,7	9,3	16	16	19,3

Рис. 2. Число вызовов по часам в течение суток

Представленный на рис. 2 график свидетельствует, что в течение суток наблюдаются существенные колебания количества вызовов скорой помощи. Так, максимальный пик вызовов, отнесенных к классу F10-F19, приходился на время в интервале с 18.00 до 23.59 ч и составил 36,7% у мужчин (при сравнении с равновероятностной долей вызовов за шесть часов – 25%, $p = 0{,}001$, z-тест) и 35,3% ($p = 0{,}052$, z-тест) у женщин. Минимальные пики приходились на период с 03.00 до 08.59, что составило 15,6% – у мужчин ($p = 0{,}001$, z-тест) и 14,6% у женщин ($p = 0{,}025$ с равновероятностной долей, z-тест). Распределение вызовов по дням недели представлено на рис. 3.



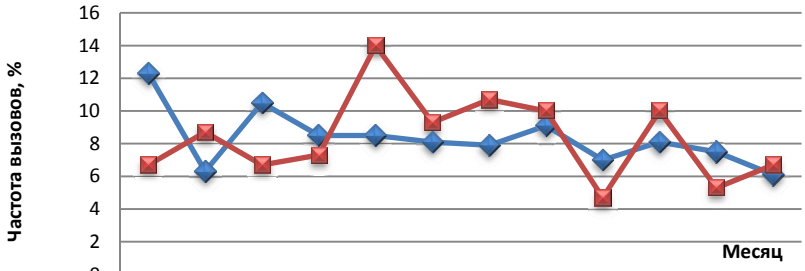
	пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
Мужчины	15,9	13,1	13,6	13,6	13,3	15,4	15,2
Женщины	9,3	13,3	10,7	14,7	11,3	21,3	19,3

Рис. 3. Число вызовов по дням недели

Как показано на рис. 3, пик вызовов у женщин (40,6%) приходится на субботу и воскресенье. Данная доля достоверно отличалась от средневероятностной – 28,6% ($p = 0{,}0185$, z-тест). Минимальное количество вызовов наблюдалось в понедельник 9,3% и достоверно отличалось от количества вызовов в этот же день в мужской выборке 15,9% ($p = 0{,}0292$, z-тест). У мужчин доля вызовов в любой из дней недели не имела статистически значимых различий от средневероятностной доли, которая составляет за однодневный интервал 14,3% (рис. 3).

В течение года характер вызовов у мужчин и женщин существенно различался (рис. 4). У мужчин максимальное количество вызовов пришлось на ян-

варь (12,3%), что достоверно превышало средневероятностную долю (p = 0,016, z-тест), и на март (10,5%). Сезоны по доле вызовов распределились следующим образом: весна (27,5%), лето (25,1), зима (24,7%) и осень (22,7). У женщин наибольшее число вызовов наблюдалось в мае, что составило 14,0%. Данное значение не имело статистически значимого отличия от средневероятностной доли (p = 0,097, z-тест). Среди сезонов выделяются летние месяцы, в которые было совершено наибольшее число вызовов (30,0%), затем по убыванию следует весна (28,0%), зима (22,1%) и осень (19,9%).



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Мужчины	12,3	6,3	10,5	8,5	8,5	8,1	7,9	9,1	7	8,1	7,5	6,1
Женщины	6,7	8,7	6,7	7,3	14	9,3	10,7	10	4,7	10	5,3	6,7

Рис. 4. Число вызовов по месяцам

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии закономерностей, проявляющихся в суточном, недельном и сезонном ритмах числа вызовов бригады скорой психиатрической помощи людьми с психическими расстройствами и расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ. Так, суточная кривая вызовов скорой помощи у мужчин и у женщин имеет одинаковый характер с пиком в вечерние часы. Идентичность хронологических кривых у мужчин и женщин подтверждается коэффициентом парной корреляции – 0,87. Данная особенность, вероятно, обусловлена стиранием гендерных биоритмологических различий за счет маскулинизации, свойственной пьющим женщинам [3].

Для оценки возможного суицидального риска нами был рассчитан коэффициент ранговой корреляции между установленными долями вызовов бригад скорой психиатрической помощи и смертностью в аналогичные суточные интервалы, хронологические особенности которых рассмотрены в ранее проведенном исследовании [5], в течение недели [6], года [7] и суицидентов, состоявших на учете у психиатра и на учете у нарколога [8].

Было установлено, что доли вызовов в течение суток у мужчин имеют достоверную корреляционную связь с долями смертей суицидентов, принимавших перед смертью алкоголь (r = 0,74, p < 0,05), с долями самоубийств, совершенными людьми, стоявшими на учете у нарколога (r = 0,72, p < 0,05), но не с лицами, совершившими самоубийство без предварительного употребления алкоголя (r = 0,23, p < 0,05). Для женской выборки сильных корреляционных связей с сопоставляемыми хронологическими событиями установлено не было. Достоверное совпадение хроноритмов вызовов скорой помощи и совершений самоубийств у мужчин, но не у женщин, при практически

полном совпадении ритма вызовов в течение суток можно объяснить, помимо уже высказанного ранее предположения, более демонстративным, «соучастным», «подыгрывающим» поведением женщин в некритичной ситуации, например, в случае вызова скорой помощи, но не при аутоагрессии. В то же время необходимо отметить, что мужчины находятся в хронобиологическом ритме, соответствующем высокой вероятности совершения самоубийства.

Недельный характер вызовов бригад скорой помощи мужчинами свидетельствует об отсутствии у них социального ритма жизни. У женщин, пользующихся услугами психиатрических бригад, увеличение числа вызовов в выходные свидетельствует о сохранении ими трудового ритма. Вызовы скорой помощи в выходные дни преимущественно совершали женщины из возрастной группы 18–44 года. Характер распределения числа вызовов скорой помощи в течение недели не обнаружил достоверных корреляционных связей с количеством самоубийств, совершенных как лицами, состоявшими на учете в наркологическом и психиатрическом диспансерах, так и с самоубийцами, не состоявшими на учете.

Частота обращения за помощью в скорую помощь мужчинами, употреблявшими психоактивные вещества, с максимумом, приходящимся на январь и март в нашем исследовании частично совпадает с пиком госпитализаций мужчин по причине алкогольного абстинентного синдрома, выявленным авторами в марте [10].

Распределение числа вызовов скорой помощи по месяцам среди женщин обнаружило достоверную корреляционную связь с количеством самоубийц женского пола, совершившими аутоагрессию в состоянии алкогольного опьянения ($r = 0{,}617$, $p < 0{,}05$).

Отсутствие достоверной связи недельных и годовых ритмов вызовов скорой помощи мужчинами с аналогичными ритмами самоубийств, очевидно, свидетельствует об отсутствии прямой связи между употреблением алкоголя и аутоагрессией, что нами обсуждалось ранее [9].

В превалирующем большинстве полученные результаты не нашли литературного отклика, за исключением работ, касающихся жителей, проживающих на территории Чувашии, что может свидетельствовать о региональных особенностях, среди которых наиболее значимыми, возможно, являются погодно-климатические. Так, выявленные сезонные особенности по ряду состояний, связанных с употреблением алкоголя между жителями разных территориально-экономических регионов Украины, были обусловлены негативным действием различных метеофакторов [1]. В другом исследовании автор также приходит к выводу, что летние погодные условия являются дополнительным фактором риска алкогольных психозов, который составляет около 30% в летние месяцы [4].

Таким образом, из результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

– структура причин вызовов по классу F10-F19 преимущественно представлена диагнозами, сопряженными с хроническим употреблением алкоголя, а их количество занимает второе место в структуре всех вызовов бригады скорой психиатрической помощи за год, что требует изменения отношений к данной категории больных на законодательном уровне;

– установлены статистически значимые пики вызовов бригад скорой психиатрической помощи: в мужской выборке они приходились на интервал с

18.00 до 23.59 ч (36,7%) и на январь (12,3%), а для женщин лишь на субботу и воскресенье (40,6%), что свидетельствует о том, что данные временные вариации очевидны и различаются у мужчин и женщин;

– получены достоверные корреляционные связи временных рядов вызовов в течение суток у мужчин и в течение года у женщин с хронологическими особенностями самоубийств, совершенных в состоянии алкогольного опьянения, что, по нашему мнению, свидетельствует о том, что данная категория пациентов находится в группе высокого риска по совершению самоубийства;

– выявленные в нашем исследовании хронологические особенности вызовов бригад скорой психиатрической помощи существенно отличаются от результатов, полученных в других исследованиях. Есть основания полагать, что эти несоответствия связаны с влиянием на биоритмы людей не учтенного нами и другими исследователями комплекса природных, экологических, этнических, экономических и урбанистических факторов разной силы.

Литература

1. *Артемчук А.Ф.* Хронобиология в наркологии: сезонные колебания обострений алкогольной зависимости и госпитализаций, а также внутрибольничных рецидивов среди городских и сельских жителей // Наркология. 2004. № 7. С. 7–16.

2. *Иванова А.Е., Жариков Н.М., Чуркин А.А., Анискин Д.Б.* Самоубийства в Российской Федерации как социопсихиатрическая проблема // Журнал неврологии и психиатрии. 1997. № 97(6). С. 9–15.

3. *Кирпиченко А.А.* Изменение концентрации половых гормонов в сыворотке крови женщин с алкогольной зависимостью // Охрана материнства и детства. 2003. № 4-5. С. 73–75.

4. *Немцов А.В.* Весенне-летний период как дополнительный фактор риска алкогольных психозов // Вопросы наркологии. 2014. № 1. С. 26–45.

5. *Сапожников С.П., Карышев П.Б., Кичигин В.А., Голенков А.В.* Зависимость частоты самоубийств среди городского населения Чувашии от времени суток и приёма алкоголя // Наркология. 2013. № 13(143). С. 46–50.

6. *Сапожников С.П., Карышев П.Б., Кичигин В.А., Голенков А.В., Малов И.П.* Связь потребления алкоголя с самоубийствами и днями недели у городских жителей Чувашии // Наркология. 2012. Т. 11, № 8(128). С. 87–91.

7. *Сапожников С.П., Козлов В.А., Голенков А.В., Кичигин В.А., Карышев П.Б.* Биосоциальный и хронологический риск совершения самоубийств. Влияние алкоголя // Наркология. 2016. Т. 15, № 1(169). С. 33–38.

8. *Сапожников С.П., Козлов В.А., Карышев П.Б., Кичигин В.А., Голенков А.В.* Влияние приема алкоголя на хронобиологические ритмы суицидальной активности у пациентов, находившихся под наблюдением нарколога и психиатра // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 11-2. С. 30–35.

9. *Сапожников С.П., Козлов В.А., Кичигин В.А., Голенков А.В.* Влияет ли алкоголь на частоту суицидов? // Наркология. 2017. Т. 16, № 11(191). С. 28–34.

10. *Шувалов С.А., Бузик О.Ж., Кибитов А.О.* Острые алкогольные психозы и судорожные припадки у больных алкоголизмом: роль возраста, пола и сезонного фактора // Вопросы наркологии. 2012. № 6. С. 35–53.

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru).

ИЛЬИН МИХАИЛ ВЛАДИМИРОВИЧ – старший преподаватель кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ilyin-mv@mail.ru).

S. SAPOZHNIKOV, V. KOZLOV, A. GOLENKOV, M. ILYIN

CHRONOPATTERNS IN AMBULANCE CALLS IN RESPONSE TO THE USE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

Key words: *alcohol, chronological rhythm, emergency psychiatric care, alcohol dependence, gender differences, risk of suicide.*

The study examined chronological regularities in calling emergency psychiatric care teams during one year by people experiencing negative consequences after ethyl alcohol consumption. It was found that the average age of patients according to F10-F19 class was 38,3±29,1 years, men made 81,4%. Men made calls of emergency psychiatric care teams, which were statistically significant in the number, in the interval from 18.00 to 23.59 (36,7%) and in January (12,3%), and women – on Saturdays and Sundays (40,6%), that is, women preserved the chronological rhythm of the working week, unlike men. The study obtained significant correlations between time series in calling the ambulance during 24 hours by men with chronological characteristics of suicides committed in the condition of alcoholic intoxication by residents of Cheboksary. Chronological peculiarities in calling emergency psychiatric care teams that we revealed significantly differ from the results obtained in other studies. There are grounds to believe that these inconsistencies are associated with human biorhythms being influenced by a complex of natural, environmental, ethnic, economic and urban factors of different intensity which was not taken into account by us and other researchers.

References

1. Artemchuk A.F. *Khronobiologiya v narkologii: sezonnye kolebaniya obostrenii alkogol'noi zavisimosti i gospitalizatsii, a takzhe vnutribol'nichnykh retsidivov sredi gorodskikh i sel'skikh zhitelei* [Chronobiology in narcology: seasonal fluctuations of exacerbations of alcohol dependence and hospitalization, as well as nosocomial relapses among urban and rural residents]. *Narkologiya* [Narcology], 2004, no. 7, pp. 7–16.

2. Ivanova A.E., Zharikov N.M., Churkin A.A., Aniskin D.B. *Samoubiistva v Rossiiskoi Federatsii kak sotsiopsikhiatricheskaya problema* [Suicide in the Russian Federation as a sociopsychiatric problem]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 1997, no. 97(6), pp. 9–15.

3. Kirpichenko A.A. *Izmenenie kontsentratsii polovykh gormonov v syvorotke krovi zhenshchin s alkogol'noi zavisimost'yu* [Changes in the concentration of sex hormones in the serum of women with alcohol addiction]. *Okhrana materinstva i detstva* [Protection of motherhood and childhood], 2003, no. 4-5, pp. 73–75.

4. Nemtsov A.V. *Vesenne-letnii period kak dopolnitel'nyi faktor riska alkogol'nykh psikhozov* [Spring-summer period as an additional risk factor for alcoholic psi-hosts]. *Voprosy narkologii* [Substance Abuse Issues], 2014, no. 1, pp. 26–45.

5. Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Kichigin V.A., Golenkov A.V. *Zavisimost' chastoty samoubiistv sredi gorodskogo naseleniya Chuvashii ot vremeni sutok i priema alkogolya* [The dependence of the suicide rate among the urban population of Chuvashia on the time of day and alcohol intake]. *Narkologiya* [Narcology], 2013, no. 13(143), pp. 46–50.

6. Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Kichigin V.A., Golenkov A.V., Malov I.P. *Svyaz' potrebleniya alkogolya s samoubiistvami i dnyami nedeli u gorodskikh zhitelei Chuvashii* [The relationship of alcohol consumption with suicides and days of the week among the urban residents of Chuvashia]. *Narkologiya* [Narcology], 2012, vol. 11, no. 8(128), pp. 87–91.

7. Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., Golenkov A.V., Kichigin V.A., Karyshev P.B. *Biosotsial'nyi i khronologicheskii risk soversheniya samoubiistv. Vliyanie alkogolya* [Biosocial and chronological suicide risk. Effect of alcohol]. *Narkologiya* [Narcology], 2016, vol. 15, no. 1(169), pp. 33–38.

8. Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., Karyshev P.B., Kichigin V.A., Golenkov A.V. *Vliyanie priema alkogolya na khronobiologicheskie ritmy suitsidal'noi aktivnosti u patsientov, nakhodivshikhsya pod nablyudeniem narkologa i psikhiatra* [The effect of alcohol on the chronobiological rhythms of suicidal activity in patients under the supervision of a narcologist and a psychiatrist]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni C.C. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov], 2016, vol. 116, no. 11-2, pp. 30–35.

9. Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., Kichigin V.A., Golenkov A.V. *Vliyaet li alkogol' na chastotu suitsidov?* [Does alcohol affect suicide rates?]. *Narkologiya* [Narcology], 2017, vol. 16, no. 11(191), pp. 28–34.

10. Shuvalov S.A., Buzik O.Zh., Kibitov A.O. *Ostrye alkogol'nye psikhozy i sudorozhnye pripadki u bol'nykh alkogolizmom: rol' vozrasta, pola i sezonnogo faktora* [Acute alcoholic psychosis and convulsive seizures in patients with alcoholism: the role of age, sex and seasonal factor]. *Voprosy narkologii* [Substance Abuse Issues], 2012, no. 6, pp. 35–53.

SAPOZHNIKOV SERGEY – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptogon@mail.ru).

KOZLOV VADIM – Doctor of Biological Sciences, Professor of Department Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru).

GOLENKOV ANDREI – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (golenkovav@inbox.ru).

ILYIN MIKHAIL – Senior Lecturer, Department of Topographic Anatomy and Normal Operational Surgery, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ilyin-mv@mail.ru).

УДК 612.46+572.7:616-003.821.001.
ББК 58

Л.Ю. ИЛЬИНА, В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ

РЕАКЦИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ

Ключевые слова: *мыши, красное виноградное вино, печень, профилактика, тучные клетки, фруктоза, экспериментальный амилоидоз.*

В статье рассмотрена реакция тучных клеток (ТК) печени мышей на 1) формирование экспериментальной модели амилоидоза с помощью введения водного раствора соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10 в разведении 10 г на 100 мл внутрибрюшинно, 15 раз, через день, в дозе 0,1 мл на 10 г массы мыши – 1-я группа; 2) коррекцию амилоидогенеза спонтанным потреблением сухого красного вина с добавлением 5% фруктозы per os – 2-я группа. У мышей 1-й группы относительная площадь ($S_{отн}$) амилоидного поражения на гистологических срезах, окрашенных конго, составила 18,2±0,14%. В капсуле и паренхиме ТК представлены α-орто- и β_1-метахроматичными недегранулирующими формами в равном соотношении. Доля β_1-метахроматичных ТК в капсуле печени мышей 1-й группы в 1,8 раза и в паренхиме в 1,5 раза выше, чем у интактных животных. У мышей 2-й группы $S_{отн}$ амилоидного отложения в печени была меньше, чем у мышей 1-й группы, и составила 2,7±0,13%. Во 2-й группе в капсуле печени половина всех ТК имела несульфатированный гепарин и в отличие от аналогичного показателя в интактной группе появились β_2-метахроматичные и γ-метахроматичные ТК. В паренхиме печени мышей 2-й группы преобладали ТК с незрелым гепарином, впервые в небольшом количестве появились β_3-метахроматичные ТК, увеличилась доля γ-метахроматичных ТК. Как в капсуле, так и в паренхиме печени мышей 2-й группы появились дегранулированные ТК, выросла доля дегранулирующих форм. Таким образом, реакция ТК на амилоидогенез выражается в изменении степени «зрелости» содержащихся в них мукополисахаридов и количества форм, в том числе и дегранулирующих ТК; красное виноградное сухое вино с добавлением 5% фруктозы может являться фактором профилактики амилоидной болезни.

Актуальность. Амилоидоз возникает в результате нарушения белкового обмена, при котором фрагменты, состоящие из 38-42 аминокислотных остатков, образуют цитотоксичные амилоидные нанотрубки, откладывающиеся в тканях. К синтезу белков-предшественников амилоида способны такие клетки гематогенно-гистиогенного происхождения, как плазматические клетки, макрофаги [25, 27, 28, 29, 30], купферовские клетки печени [22], фибробласты [20, 21], эндотелиальные клетки сосудов [19] и ретикулоэндотелиальные клетки [22, 32]. Все перечисленные клетки получили название амилоидобластов, поскольку они синтезируют белки-предшественники амилоида и непосредственно участвуют в амилоидогенезе. В отличие от них тучные клетки (ТК) не секретируют белки в межклеточное пространство. Однако, являясь неотъемлемыми участниками иммунного воспаления, ТК могут принимать участие в процессах амилоидогенеза [2]. Так, например, ТК были обнаружены в тканях поджелудочной железы при амилоидозе островков Лангерганса [35], рядом с амилоидными депозитами при болезни Альцгеймера [23]. Зафиксирован рост числа ТК в интерстиции почек при AA-амилоидозе и при AL-амилоидозе [20]. Сегодня хорошо известна роль амилоидобластов в амилоидогенезе, однако об участии ТК в формировании амилоидоза сведений недостаточно.

Последовательный анализ участия ТК в амилоидозе почек АА-типа показал выраженную положительную взаимосвязь между площадью амилоидных депозитов и количеством ТК вблизи них [18, 34]. Известно, что ТК способны перемещаться в область повреждения или повышенной функциональной активности ткани [6, 7]. Кроме того, после тотального распада в результате дегрануляции они образуются вновь из клеток предшественников, поэтому количество ТК в тканях может отражать их функциональную активность. Значение ТК в амилоидогенезе стало более наглядным после обнаружения участия гепарина и гепаранов в образовании амилоидных депозитов [31]. Гепарины – молекулы с сильным отрицательным зарядом, тогда как амилоидная нанотрубка на своем протяжении имеет регулярно расположенные через каждые 1,9 нм пучности (локальных максимумов) положительных зарядов [8, 12, 24], по этой причине гепарины и гепараны могут взаимодействовать с амилоидом электростатически, образуя прочный нерастворимый надмолекулярный комплекс. Такое же электростатическое взаимодействие наблюдается с молекулами конго красного, специфически связывающегося с амилоидом своими отрицательно заряженными сульфатными группами, расстояние между которыми в молекуле конго составляет те же 1,9 нм [24] . В опубликованных нами ранее работах было показано, что при экспериментальном амилоидозе почек мышей происходят изменения как по степени сульфатированности гепарина, так и по степени дегрануляции ТК [5].

Следует отметить, что при амилоидозе наряду с чаще всего поражаемыми почками и селезенкой почти всегда в процесс вовлекается печень, поскольку амилоидные депозиты появляются раньше в органах и тканях, являющихся основными местами липидного и холестеринового метаболизма [11]. По локализации амилоида выделяют три типа печеночного амилоидоза: интралобулярный, при котором амилоид деформирует печеночные балки, что приводит к их атрофии; перипортальный и периваскулярный, при которых печеночные дольки не страдают, амилоид откладывается в сосудах, в строме портальных трактов [19].

Несмотря на активные поиски средств терапии амилоидозов [17, 33], до сих пор не найдены достаточно эффективные способы лечения. Однако имеются сведения, что красное сухое виноградное вино может оказывать защитное действие при болезни Альцгеймера [16, 26]. Предполагают, что, полифенолы, содержащиеся в красном вине, могут профилактировать или даже замедлять развитие болезни Альцгеймера. Кроме того, еще одним достаточно активным веществом, которое может непосредственно неферментативно связываться с амилоидом, является фруктоза. В эксперименте на мышах с амилоидной болезнью было показано, что употребление красного сухого виноградного вина предупреждает развитие гистоморфологических изменений в паренхиматозных органах (печени, почках, селезенке) и уменьшает количество конго-позитивного вещества в них [13]. Тем не менее эти исследования не позволяют сформировать целостную картину реакции тучноклеточной популяции на амилоидогенез.

Цель исследования **–** изучение реакции тучноклеточной популяции печени на формирование экспериментальной модели амилоидной болезни и на коррекцию амилоидогенеза при помощи перорального спонтанного потребления сухого красного вина с добавлением 5% фруктозы.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлась печень 11 белых мышей 30-дневного возраста массой 20,0–25,0 г, содержание и использование которых соответствовали правилам, принятым в ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», рекомендациям Национального совета по исследованиям, законодательству Российской Федерации, принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Животные были разделены на интактную и две опытные группы. Интактная группа – пять мышей на обычном содержании вивария. Мышам трех опытных групп одновременно моделировали генерализованный амилоидоз с помощью внутрибрюшинного введения водного раствора 10 г на 100 мл соевого заменителя сливок ТУ 9199-004-58706213-10 15 раз через день из расчета 0,1 мл на 10 г массы мыши [9, 14]. Первая группа из трех мышей служила контролем формирования модели генерализованного амилоидоза. Второй группе из трех мышей предоставляли свободный доступ к сухому красному вину Каберне совиньон (Крым) с содержанием этилового спирта – 10-12º, сахара – 5-10 мг/ дм³, которое было дополнено 5%-ным раствором фруктозы. Животные интактной и 1-й групп имели свободный доступ к воде и пище. Животным 2-й группы вода была заменена на вино, доступ к пище – свободный.

Выведение животных из эксперимента проводили путем декапитации [4] на 30-й день от начала эксперимента. Печень фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин по обычному протоколу. Из полученных парафиновых блоков изготавливали последовательные срезы толщиной 4 мкм, которые монтировали на предметные стекла, обработанные белково-глицериновой смесью. С одного случая на стекло монтировали по 4 среза. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для общегистологической характеристики структур печени. Для выявления амилоидных отложений использовали окрашивание конго красным. Срезы микроскопировали в проходящем светодиодном белом свете на микроскопе «Люмам-4». Микрофотографии были получены с помощью цифровой камеры Levenhuk C800 NG 8M, USB 2.0 и исследованы морфометрическими методами в приложении к цифровой видеокамере LevenhukLite, с помощью которого замеряли относительную площадь амилоидного поражения (%) на срезах по гистограмме распределения цветов. При таком измерении за 100% берется площадь всего поля зрения в пикселях, с которой сравнивают площадь, закрашенную в цвета красителя конго красного. Тучные клетки выявляли окрашиванием полихромным метиленовым синим по методу Унна [1]. Зрелость гепарина оценивали в ТК по метахромазии красителя полихромного синего [3, 15]. Так, по степени сульфатирования мукополисахаридов ТК делятся на α-ортохроматичные (цитоплазма окрашена в голубой цвет, гепарин несульфатированный), β_1-метахроматичные (в цитоплазме гранулы фиолетового цвета с более сульфатированным, незрелым гепарином), β_2-метахроматичные (в цитоплазме гранулы фиолетового цвета с красноватым оттенком, гепарин сульфатированный, созревающий), β_3-метахроматичные (красно-фиолетовые гранулы с почти зрелым сульфатированным гепарином) и γ-метахроматичные (пурпурные гранулы с полностью сульфатированным, зрелым гепарином). Степень дегрануляции ТК оценивали по методу Д.П. Линднер и др. [10]. Различают следующие виды ТК: T_0 (гранулы плотно расположены в цитоплазме, ядро не визуализируется), T_1 (ядро хорошо просматрива-

ется, гранулы располагаются внутри клетки, за пределы цитоплазматической мембраны не выходят), T_2 (гранулы частично выходят за пределы неповрежденной цитоплазматической мембраны), T_3 (полностью дегранулированные ТК с разорванной цитоплазматической мембраной). Различные формы ТК по степени метахромазии и степени дегрануляции подсчитывали в печеночной капсуле и паренхиме печени при иммерсионном увеличении в 1000 раз в каждом препарате в десяти полях зрения. В качестве статистической величины использовали частоту встречаемости отдельных форм ТК в процентах от их общего количества.

Цифровой материал обработан методами вариативной и дескриптивной статистики. Данные представлены в виде $M\pm$, где M – средняя арифметическая, m – стандартное отклонение. Различия средних определены с помощью z-теста. Различия частот определены с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Результаты исследования и их обсуждение. При микроскопии срезов печени животных интактной группы была обнаружена единообразная картина: гепатоциты формируют печеночные балки, имеющие полигональную форму. Цитоплазма гепатоцитов окрашена в светло-розовый цвет и в центре содержит одно или два ядра. Морфологический паттерн соответствует гистологической норме. Амилоидных отложений нет, $S_{отн}$ составила 0%. При окрашивании по Унна α-орто- и β_1-метахроматичные ТК обнаруживаются в капсуле и паренхиме печени в стенке крупных вен.

В срезах печени животных 1-й группы обнаружены небольшие однородные тяжи и глыбки конгопозитивного вещества вблизи капилляров по периферии долек, а также вокруг сосудов и в соединительной ткани между дольками. Печеночные балки деформированы. Цитоплазма гепатоцитов при окраске конго красным неоднородная, содержит мелкие вакуоли. $S_{отн}$ составила 18,2±0,14%. Заметно уменьшается число ТК как в капсуле, так и в паренхиме печени. Они представлены орто- и β-метахроматичными формами и обнаруживались в основном в области триад.

Во 2-й группе также обнаруживаются амилоидные массы в небольшом количестве, $S_{отн}$ составляет 2,7±0,13%. Атрофия гепатоцитов не столь выражена, печеночные балки не деформированы. Как в капсуле, так и в паренхиме появляются γ-метахроматичные ТК.

Таким образом, на основании гистологической картины изученных срезов можно сделать вывод, что парентеральное введение водного раствора соевого заменителя сливок вызвало выраженное амилоидное поражение печени мышей в 1-й группе, тогда как в группе мышей, получавших красное сухое вино с добавлением фруктозы, нарушения в строении печени есть, но они не столь выражены.

Соотношение ТК печеночной капсулы белых мышей по степени метахромазии в разных группах показано на рис. 1.

В интактной группе ТК капсулы представлены исключительно α-ортохроматичными и β_1-метахроматичными клетками с преобладанием форм с несульфатированным гепарином в 2,66 раза (p = 0,0000, z-тест). У мышей 1-й группы формы ТК капсулы клеток остаются теми же, их процентное соотношение уравнивается (p = 1,0000, z-тест), а число клеток снижается почти вдвое по сравнению с интактной группой. ТК паренхимы печени мышей интактной группы представлены α-ортохроматичными, β_1-и β_2-метахроматич-

ными клетками, с преобладанием юных форм с несульфатированным гепарином. У мышей из 1-й группы так же, как и в капсуле в паренхиме печени, встречаются только α-ортохроматичные и β_1-метахроматичные клетки в равном процентном соотношении. Однако общее число ТК снижается по сравнению с тем же показателем в интактной группе более чем в три раза.

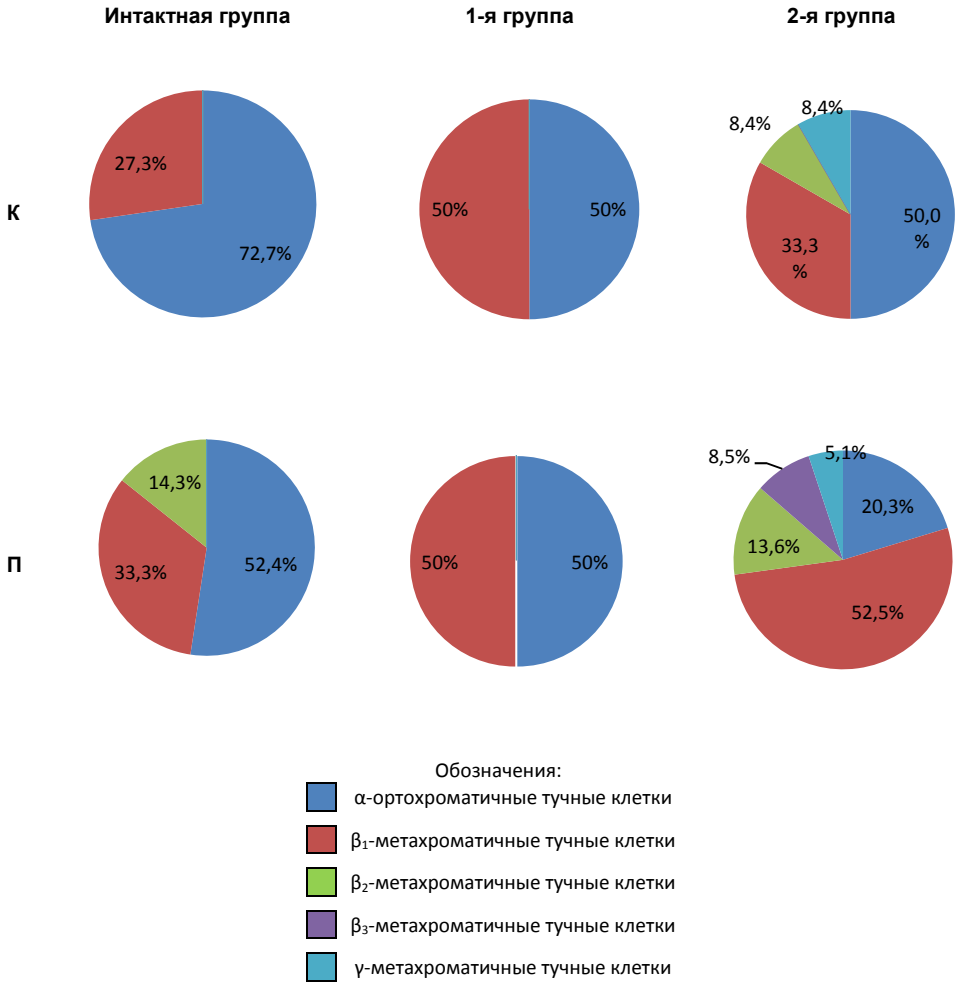


Рис. 1. Распределение тучных клеток капсулы (К) и паренхимы (П) печени белых мышей по степени метахромазии в интактной и опытных группах мышей

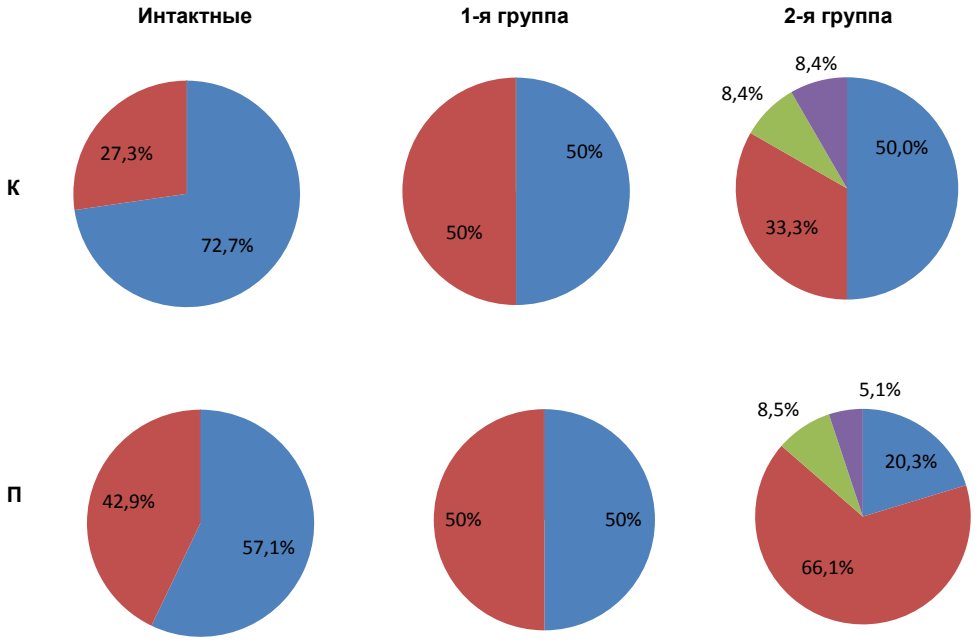
Во 2-й группе в капсуле печени наряду с α-орто- и β_1-метахроматичными формами появляются β_2- и γ-метахроматичные клетки с созревающим и полностью зрелым, сульфатированным гепарином.

В паренхиме печени мышей 2-й группы обнаруживаются все разновидности ТК от форм с незрелым несульфатированным гепарином до форм с полностью сульфатированным, зрелым гепарином, половину из которых составили β_1-метахроматичныеные клетки. Число ТК на поле зрения наибольшим оказалось в паренхиме печени мышей 2-й группы.

При статистическом исследовании частот встречаемости отдельных форм ТК в капсуле печени и ее паренхиме с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса 1-я, 2-я группы статистически значимо отличаются от аналогичного показателя у интактных мышей (p = 0,0000).

Таким образом, моделирование амилоидоза у молодых мышей (30-дневного возраста) сопровождается выраженными изменениями степени сульфатированности гепарина, что заметно по изменению клеточного состава популяции ТК: как в капсуле, так и в паренхиме печени растет доля форм с более сульфатированным незрелым гепарином по сравнению с этим же показателем у интактных животных (p = 0,0107, z-тест в капсуле, p = 0,0903, z-тест в паренхиме).

Распределение ТК капсулы белых мышей по степени дегрануляции в разных группах заметно варьирует (рис. 2). В интактной группе ТК представлены исключительно T_0 и T_1 формами с преобладанием первых. В 1-й группе формы клеток (T_0 и T_1) остаются теми же, а процентное соотношение становится равным.



Обозначения:

T_0 (гранулы плотно расположены в цитоплазме, ядро не визуализируется)

T_1 (ядро хорошо просматривается, гранулы располагаются внутри клетки, за пределы цитоплазматической мембраны не выходят)

T_2 (гранулы частично выходят за пределы неповрежденной цитоплазматической мембраны, ядро не визуализируется)

T_3 (полностью дегранулировавшие тучные клетки с разорванной цитоплазматической мембраной)

Рис. 2.Распределение тучных клеток капсулы (К) и паренхимы (П) печени белых мышей по степени дегрануляции в интактной и опытных группах мышей

В капсуле печени 2-й группы были обнаружены все формы ТК, половину из которых составили T_0 формы клеток, появились дегранулирующие и полностью дегранулированные ТК в равном соотношении.

В паренхиме печени мышей интактной группы ТК представлены только T_0 и T_1 формами с преобладанием T_0 форм. В 1-й группе соотношение T_0 и T_1 форм становится абсолютно равным, других форм ТК нет. В паренхиме печени мышей из 2-й группы встречаются все формы ТК, преобладает доля T_1 форм клеток, в небольшом количестве появляется T_3 форма клеток.

При исследовании частот встречаемости различных форм дегранулирующих ТК в капсуле печени и ее паренхиме с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса показатели в двух опытных группах статистически значимо отличаются от показателей интактных мышей (p = 0,0000). Первая и вторая группы между собой различаются с тем же уровнем значения p.

Ранее нами был проведен анализ научных статей, посвященных изучению роли ТК в патогенезе амилоидной болезни, из которого следовало, что эти малочисленные публикации в основном являются результатом исследования патоморфологического материала, полученного в клинике. Только единичные работы являются экспериментальными [5]. Из нашего эксперимента явным образом следует, что морфология ТК и частота встречаемости отдельных форм, различающихся как степенью сульфатированности гепарина, так и склонностью к дегрануляции, в целом совпадают с таковыми при тяжелом амилоидном поражении изучаемых органов. Поэтому полученные нами в эксперименте результаты в целом подтверждают наше предположение, что статус популяции ТК при амилоидном поражении может являться дополнительным маркером эффективности разрабатываемых методик лечения и/или профилактики.

Таким образом, формирование амилоидной модели у мышей сопровождается снижением общего числа ТК, доля клеток с более зрелым гепарином при этом растет. Потребление красного виноградного вина увеличивает общее число ТК капсулы и возвращает цитологический статус популяции как по степени метахромазии, так и по степени дегрануляции к уровню, сопоставимому с таковым у интактных мышей. Однако в паренхиме печени наблюдается увеличение доли клеток с более зрелым гепарином, встречаются дегранулирующие клетки. Добавление фруктозы к вину приводит к появлению клеток с более зрелым гепарином, что можно расценивать как мембрано-стабилизирующий эффект.

Выводы. 1. Тучные клетки реагируют на амилоидогенез изменением степени «зрелости» содержащихся в них мукополисахаридов, а также изменением соотношения форм тучных клеток по степени дегрануляции.

2. Красное виноградное сухое вино в сочетании с фруктозой в нашем эксперименте оказывает предупреждающее действие на отложение амилоидных масс во время введения амилоидогена.

Литература

1. *Артишевский А.А., Леонтюк А.С., Слука Б.А*. Гистология с техникой гистологических исследова ний. Минск: Высш. шк., 1999. 236 с.

2. *Баглай Е.О., Дубиков А.И.* Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 2. С. 182–189. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-182-189.

3. *Гордон Д.С.*Тинкториальные параллели тучных клеток. Макро-, микроструктура тканей в норме, патологии и эксперименте. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1981. С. 97–101.

4. *Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В.*Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Высш. шк., 1983. 383 с.

5. *Ильина Л.Ю., Ефейкина Н.Б.* Состояние популяции тучных клеток почек белых мышей при экспериментальном амилоидозе [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2018. № 2. С. 50–60. URL: http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/2/8.

6. *Козлов В.А., Глазырина О.С.* Миграция тучных клеток в почке // Вестник Чувашского государственного педагогического университета им. И.Я. Яковлева. 2010. № 1(65). С. 40–46.

7. *Козлов В.А., Глазырина О.С.* Популяция тучных клеток почки и почечной капсулы. М.: ОАО «Щербинская типография», 2009. 104 с.

8. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Митрасов Ю.Н., Авруйская А.А., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В.* Амилоид и молекулярные моторы // Наука и инновации – 2015: материалы X Междунар. науч. школы. Йошкар-Ола: Поволжский гос. технол. ун-т, 2015. С. 197–204.

9. *Козлов В.А., Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В.* Модель системного амилоидоза у молодых мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 162, № 10. С. 523–527.

10. *Линднер Д.П., Поберин И.А., Розкин М.Я., Ефимов В.С.*Морфометрический анализ популяции тучных клеток // Архив патологии. 1980. № 6. С. 60–64.

11. *Пирузян Л.А, Лексина Л.А.* Переходы от физиологических показателей к патофизиологическим на примере амилоидоза при периодической болезни, инсулиннезависимом сахарном диабете и болезни Альцгеймера // Физиология человека. 2009. Т. 35(1). С. 107–120.

12. *Сапожников С.П., Карышев П.Б., Шептухина А.И., Николаева О.В., Авруйская А.А., Митрасов Ю.Н., Козлов В.А.* Новые флюоресцентные зонды для выявления амилоида // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 91–98. DOI: 10.17691/stm2017.9.2.11.

13. *Фуфаева А.И., Козлов В.А., Сапожников С.П., Петрова Ю.В., Александрова В.Ю.* Влияние красного виноградного вина и его сочетания с гексозами на формирование стандартной модели амилоидной болезни [Электронный ресурс] // Acta Medica Eurasica. 2018. № 1. С. 42–51. URL: http://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/1/

14. *Шептухина А.И., Николаева О.В., Козлов В.А., Сапожников С.П.* Роль этанола в формировании экспериментального амилоидоза // Научный фонд «Биолог». 2015. № 10(14). С. 47–50.

15. *Юрина Н.А., Радостина А.И.* Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во УДН, 1990. 398 с.

16. *Anekonda T.S.* Resveratrol – a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev*., 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326.

17. *Bartolini M., Andrisano V*. Strategies for the Ingibition of Protein Aggregation in Human Diseases. *Chem. Bio. Chem*., 2010, vol. 11, pp. 1–19.

18. *Bohle A., Wehrmann M., Eissele R., von Gise H., Mackensen-Haen S., Muller C*. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract*., 1993, vol. 9, no. 3, pp. 316–331.

19. *Cohen A.S., Skinner M.* Diseases of the Liver. 6th ed. Philadelphia, 1988, pp. 1093–1108.

20. *Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M.* Quantitative analysis of interstitial mast cells in AA and AL renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract*., 2002, vol. 198, no. 6, pp. 413–419.

21. *Gafni J., Merker H.J., Shibolet S., Sohar E., Heller H.* On the origin of amyloid. *Ann. Intern. Med*., 1966, vol. 65, pp. 1031–1044.

22. *Gueft B., Chidoni J.J.* The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Path*., 1963, vol. 43, pp. 837–854.

23. *Harcha P.A., Vargas A., Yi C., Koulakoff A.A., Giaume C., Saez J.C.* Hemichannels Are Required for Amyloid β – Peptide-Induced Degranulation and Are Activated in Brain Mast Cells of APPswe/PS1dE9 Mice. *J. Neurosci*., 2015, vol. 35, no. 25, pp. 9526–9538. DOI: 10.1523/JNEUROSCI. 3686-14.2015.

24. *Klunk W.E., Pettegrew J.W., Abraham D.J.*Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem*., 1989, vol. 37, no. 8, pp. 1273–1281.

25. *Kuroiwa M., Aoki K., IzumiyamaN.*Histologikal study of experimental murine AA amyloidosis.*J. Electron. Microsc. [Tokyo]*, 2003, vol. 52, no. 4, pp. 407–413.

26. *Marambaud P., Zhao H., Davies P.*Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem*., 2005, vol. 280, no. 45, pp. 37377–37382.

27. *Reid C., Hebert L., Pozullo G., Gervais F.* Splenic macrophage activation and functions in amyloid enhancing factor – induced secondary amyloidosis. Study of phagocytosis, killing, respiratory burst and MHC class II surface expression. *J. Leukocyte Biology*, 1993, vol. 53, pp. 651–657.

28. *RokitaH., Shirahama T., Cohen A.S., Meck R.L., Benditt E.P., Sipe J.D.* Differetial expression of the amyloid SAA 3 gene in the liver and peritoneal macrophages of mice undergoing dissimilar inflammatory episodes. *J. Immunol*., 1987, vol. 139, no. 11, pp. 3849–3853.

29. *ShiboletS., Merker H.J., SoharE., Gafni J., Heller H.*Cellular proliferation during the development of amyloid – Electron microscopic observation on the kidneys of Leishmania-infected hamster. *Brit. J. Exp. Path*., 1967, vol. 48, pp. 244–249.

30. *Shirahama T., Miura K., Ju S.T., Kisilevsky R., Gruys E., Cohen A.S.* Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *Lab. Invest*., 1990, vol. 62, no. 1, pp. 61–68.

31. *So M., Hata Y., Naiki H., GotoY.*Heparin-induced amyloid fibrillation of β2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. *Protein Sci*., 2017, vol. 26, no. 5, pp. 1024–1036. DOI: 10.1002/pro.3149.

32. *Tao Du, Ali-Khan Z.* Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histohemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis.*J. Exp. Path*., 1990, vol. 71, pp. 313–335.

33. *Tillement J.-P., Lecanu L., Papadopoulos V.* Amyloidosis and Neurodegenerative Diseases: Current Treatments and New Pharmacological Options. *Pharmacology*, 2010, vol. 85, pp. 1–17. DOI: 10.1159/000259044.

34. *Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S.* Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Mol. Pathol*., 2000, vol. 13, no. 9, pp. 1020–1028.

35. *Westermark P.* Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. A Pathol. Pathol. Anat*., 1971, vol. 354, pp. 17–23.

ИЛЬИНА ЛИЛИЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lileaceae@rambler.ru).

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

L. ILYINA, V. KOZLOV, S.SAPOZHNIKOV

REACTION OF MAST CELLS IN MURINE LIVER TO EXPERIMENTAL AMYLOIDOSIS

Key words: *mice, red grape wine, liver, prevention, mast cells, fructose, experimental amyloidosis.*

The article examines the reaction of mast cells (MCs) in murine liver to 1) forming an experimental model of amyloidosis by intraperitoneal introducing an aqueous solution of soy cream substitute TS 9199-004-58706213-10 diluted in proportion of 10 g per 100 ml, 15 times, every second day, in the dose of 0,1 ml per 10 g of murine body mass –1st group; 2) amyloidogenesis correction by spontaneous consumption of dry red wine supplemented by 5% fructose per os – 2nd group. In mice of the 1st group the percent area ($S_{percent}$) of amyloid lesions in Congo-stained histological sections made 17,9±0,1%. The capsule and the parenchyma of mast cells contain α-ortho and β_1-metachromatic non-degranulating forms in an equal ratio. The proportion of β_1-metachromatic MC in the capsule of animals' liver was 1,8 times higher and in the parenchyma it was 1.5 times higher than in intact animals. In mice of the 2nd group $S_{percent}$ of amyloid deposition in the liver was less than that in mice of the 1st group and made 2,7±0,13%. In the liver capsule of 2nd group mice, half of all MCs had unsulfated heparin and, unlike the same indicator in the intact group, β_2-metachromatic and γ-metachromatic MCs appeared. In the liver parenchyma of 2nd group mice, MCs with immature heparin predominated, β_3-metachromatic MCs appeared for the first time in a small amount, the proportion of γ-metachromatic MCs increased. Both in the capsule and in the parenchyma of the liver in group 2 mice, degranulated MCs appeared and the proportion of degranulating forms increased. Thus, the response of MCs to amyloidogenesis is expressed in changing the "maturity" degree of mucopolysaccharides contained in them, and in the amount of forms, including degranulating MCs; red grape dry wine supplemented with 5% of fructose can be a factor in amyloid disease prevention.

References

1. Artishevskii A.A., Leontyuk A.S., Sluka B.A. *Gistologiya s tekhnikoi gistologicheskikh isledovanii* [Histology with the technique of histological studies]. Minsk, Vysshaya shkola Publ., 1999, 236 p.

2. Baglai E.O., Dubikov A.I. *Tuchnye kletki – klyuchevye uchastniki patogeneza immunovospalitel'nykh zabolevanii* [Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunosuppressant diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology], 2015, vol. 53, no. 2, pp. 182–189. DOI: http:dx. doi. org/10.14412/ 1995-4484-2015-182-189.

3. Gordon D.S. *Tinktorial'nye parallelituchnykh kletok. Makro-mikrostruktura tkanei v norme, patologii i eksperimente* [Tinctorial parallels of mast cells. Macro-microstructure of tissues in norm, pathology and experiment]. Cheboksary, Chuvash State University Publ., 1981, pp. 97–101.

4. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v eksperimente*. 3-e izd. pererab. I dop [Laboratory animals. Breeding, content, use in the experiment. 3rd ed.]. Kiev, Vysshaya shkola Publ., 1983, 383 p.

5. Ilyna L.Yu., Efeykina N.B. *Sostoyanie populyatsii tuchnykh kletok pochek belykh myshei pri ehksperimental'nom amiloidoze* [The state of mast cells population in mice kidneys in experimental amyloidose]. *Acta medica Eurasica*, 2018, no. 2, pp. 50–60.

6. Kozlov V.A., Glazyrina O.S. *Migratsiya tuchnykh kletok v pochke* [Migration of mast cells in the kidney].*Vestnik Chuvashskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. I.Ya. Yakovleva* [Bulletin of the Chuvash State Pedagogical University named after I. Yakovlev], 2010, no. 1(65), pp. 40–46.

7. Kozlov V.A., Glazyrina O.S. *Populyatsiya tuchnykh kletok pochki I pochechnoi kapsuly* [Population of mast cells of the kidney and renal capsule]. Moscow, 2009, 104 p.

8. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Mitrasov Yu.N., Avruiskaya A.A., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Amiloid I molekulyarnye motory* [Amyloid and molecular motors]. *Nauka I innovatsii – 2015: materialy X Mezhdunar. nauch. shkoly* [Proc. of Int. Sci. School «Science and Innovations – 2015»]. Yoshkar-Ola, 2015, pp. 197–204.

9. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V. *Model' sistemnogo amiloidoza u molodykh myshei* [Systemic amyloidosis model on young mice]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii I meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2016, vol. 162, no. 10, pp. 523–527.

10. Lindner D.P., Poberin I.A., Rozkin M.Ya., Efimov V.S. *Morfometricheskii analiz populyatsii tuchnykh kletok* [Morphometric analysis of the population of mast cells]. *Arkh. Patologii* [Arch. Pathology], 1980, no. 6, pp. 60–64.

11. Piruzyan L.A, Leksina L.A. *Perekhody ot fiziologicheskikh pokazatelei k patofiziologicheskim naprimere amiloidoza pri periodicheskoj bolezni, insulinnezavisimom sakharnom diabete I bolezni Al'tsgeimera* [Transitions from physiological to pathophysiological indicators on the example of amyloidosis in periodic disease, insulin-independent diabetes and Alzheimer's disease]. *Fiziologiya cheloveka* [Human physiology], 2009, vol. 35 (1), pp. 107–120.

12. Sapozhnikov S.P., Karyshev P.B., Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V., Avruiskaya A.A., Mitrasov Yu.N., Kozlov V.A. *Novye flyuorestsentnye zondy dlya vyyavleniya amiloida* [New fluorescent probes for the detection of amyloid]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine* [Modern technologies in medicine], 2017, vol. 9, no. 2, pp. 91–98. DOI: 10. 17691/stm2017.9.2.11.

13. Fufaeva A.I., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Petrova YU.V., Aleksandrova V.Yu. *Vliyanie krasnogo vinogradnogo vina i ego sochetaniya s geksozami na formirovanie standartnoi modeli amiloidnoi bolezni* [The influence of red grape wine and its combination with hexoses on the formation of the standard model of amyloid disease]. *Acta medica Eurasica*, 2018, no. 1, pp. 42–51.

14. Sheptukhina A.I., Nikolaeva O.V., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Rol' etanola v formirovanii eksperimental'nogo amiloidoza amiloidoza* [The role of ethanol in the formation of experimental amyloidosis]. *Nauchnyi fond «Biolog»* [Scientific Foundation «Biologist»], 2015, no. 10(14), pp. 47–50.

15. Yurina N.A., Radostina A.I. *Morfofunktsional'naya geterogennost' I vzaimodeistvie kletok soedinitel'noi tkani* [Morphofunctional heterogeneity and interaction of cells of connective tissue]. Moscow, UDN Publ., 1990, 398 p.

16. Anekonda T.S. Resveratrol – a boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res. Rev*., 2006, vol. 52, no. 2, pp. 316–326.

17. Bartolini M., Andrisano V. Strategies for the Ingibition of Protein Aggregation in Human Diseases. *Chem. Bio. Chem*., 2010, vol. 11, pp. 1–19.

18. Bohle A., Wehrmann M., Eissele R., von Gise H., Mackensen-Haen S., Muller C. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.*, 1993, vol. 9, no 3, pp. 316–331.

19. Cohen A. S., Skinner M. Diseases of the Liver. 6th ed. Philadelphia, 1988, pp. 1093–1108.

20. Danilewicz M., Wagrowska-Danilewicz M.Quantitative analysis of interstitial mast cells in AA and AL renal amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.*, 2002, vol. 198, no. 6, pp. 413–419.

21. Gafni J., Merker H.J., Shibolet S., Sohar E., Heller H. On the origin of amyloid. *Ann. Intern. Med*., 1966, vol. 65, pp. 1031–1044.

22. Gueft B., Chidoni J.J. The site of formation and ultrastructure of amyloid. *Amer. J. Path.,* 1963, vol. 43, pp. 837–854.

23. Harcha P.A., Vargas A., Yi C., Koulakoff A.A., Giaume C., Saez J.C. Hemichannels Are Required for Amyloid β – Peptide-Induced Degranulation and Are Activated in Brain Mast Cells of APPswe/PS1dE9 Mice. *J. Neurosci.,* 2015, vol. 35, no. 25, pp. 9526–9538. DOI: 10.1523/JNEUROSCI. 3686-14.2015.

24. Klunk W.E., Pettegrew J.W., Abraham D.J. Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem.,* 1989, vol. 37, no. 8, pp. 1273–1281.

25. Kuroiwa M., Aoki K., Izumiyama N. Histologikal study of experimental murine AA amyloidosis. *J. Electron. Microsc.* [Tokyo], 2003, vol. 52, no. 4, pp. 407–413.

26. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J. Biol. Chem*., 2005, vol. 280, no. 45, pp. 37377–37382.

27. Reid C., Hebert L., Pozullo G., Gervais F. Splenic macrophage activation and functions in amyloid enhancing factor – induced secondary amyloidosis. Study of phagocytosis, killing, respiratory burst and MHC class II surface expression. *J. LeukocyteBiology*, 1993, vol. 53, pp. 651–657.

28. Rokita H., Shirahama T., Cohen A.S., Meck R.L., Benditt E.P., Sipe J.D. Differetial expression of the amyloid SAA 3 gene in the liver and peritoneal macrophages of mice undergoing dissimilar inflammatory episodes. *J. Immunol.*, 1987, vol. 139, no. 11, pp. 3849–3853.

29. Shibolet S., Merker H.J., Sohar E., Gafni J., Heller H. Cellular proliferation during the development of amyloid – Electron microscopic observation on the kidneys of Leishmania-infected hamster. *Brit. J. Exp. Path.*, 1967, vol. 48, pp. 244–249.

30. Shirahama T., Miura K., Ju S.T., Kisilevsky R., Gruys E., Cohen A.S. Amyloid enhancing factor-loaded macrophages in amyloid fibril formation. *LabInvest.,* 1990, vol. 62, no. 1, pp. 61–68.

31. So M., Hata Y., Naiki H., Goto Y. Heparin-induced amyloid fibrillation of β2-microglobulin explained by solubility and a supersaturation-dependent conformational phase diagram. *Protein Sci.,* 2017, vol. 26, no. 5, pp. 1024–1036. DOI: 10.1002/pro.3149.

32. Tao Du, Ali-Khan Z. Pathogenesis of secondary amyloidosis in an alveolar hydatid cyst-mouse model: histopathology and immuno/enzyme-histohemical analysis of splenic marginal zone cells during amyloidogenesis. *J. Exp. Path.*, 1990, vol. 71, pp. 313–335.

33. Tillement J.-P., Lecanu L., Papadopoulos V. Amyloidosis and Neurodegenerative Diseases: Current Treatments and New Pharmacological Options. *Pharmacology*, 2010, vol. 85, pp. 1–17. DOI: 10.1159/000259044.

34. Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S., Takebayashi S. Increased density of interstitial mast cells in amyloid A renal amyloidosis. *Mol. Pathol.,* 2000, vol. 13, no. 9, pp. 1020–1028.

35. Westermark P. Mast cells in the islets of Langerhans in insular amyloidosis. *Virchows Arch. A Pathol. Pathol. Anat.,* 1971, vol. 354, pp. 17–23.

ILYINA LILIA – Senior Lecturer, Department of Medical Biology with a Course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (lileaceae@rambler.ru).

KOZLOV VADIM – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru).

SAPOZHNIKOV SERGEY – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biology with a Course in Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptogon@mail.ru).

УДК 615.272.3
ББК 52.81

Н.А. ШУМИЛОВА, С.И. ПАВЛОВА

ГЛИФЛОЗИНЫ: ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ И НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, SGLT2, глифлозины, ингибиторы SGLT2, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин.*

В мире прослеживается тенденция к росту заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа. Поиск новых сахароснижающих средств с максимальной эффективностью и минимальными побочными эффектами продолжается. Появился новый класс сахароснижающих средств – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа в почках (SGLT2), которые снижают уровень глюкозы в плазме за счет снижения реабсорбции ее в проксимальных почечных канальцах. Снижение глюкозы в крови происходит независимо от инсулина и функции бета-клеток поджелудочной железы. В России зарегистрированы дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин. Клинические исследования этих препаратов показали их эффективность в снижении гликемии и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2-го типа. К тому же глифлозины показали ряд положительных негликемических эффектов: снижение массы тела, риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Производные глифлозинов характеризуются низким риском развития нежелательных эффектов. Глифлозины хорошо переносятся больными, редко вызывают гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2-го типа. Наиболее частыми осложнениями были инфекции мочеполовых путей, а наиболее редким – кетоацидоз.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – хроническое прогрессирующее заболевание, вызванное преимущественно инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью, которые часто ассоциируются с ожирением, последнее, в свою очередь, поддерживает инсулинорезистентность периферических тканей [18]. СД2 характеризуется высокой заболеваемостью и ростом распространенности в развитых странах. Прогнозируется, что к 2030 г. сахарный диабет может войти в десятку причин смертности во всем мире. Это связано с тем, что наличие СД2 у пациента приводит к кардиоваскулярным и почечным осложнениям, которые являются основной причиной смерти у этих больных [15].

Для лечения сахарного диабета используются лекарственные средства, принадлежащие к различным классам: инсулины, бигуаниды, производные сульфонилмочевины, глитазоны и инкретомиметики и их агонисты. Несколько лет назад на фармацевтическом рынке появился новый класс пероральных антидиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера (SGLT). Препараты из группы ингибиторов SGLT транспортеров блокируют реабсобцию глюкозы в почках, вызывая глюкозурию, и за счет этого уменьшают уровень глюкозы в крови. Кроме того, они показали и дополнительные метаболические и кардиопротективные эффекты [2, 10, 16].

Препараты-ингибиторы SGLT, называемые также глифлозинами, восстанавливают гомеостатические механизмы регуляции гликемии почками.

Роль почек в гомеостазе глюкозы. Почки играют важную роль в гомеостазе глюкозы, а не только используют глюкозу для своих энергетических потребностей. В почках происходит глюконеогенез, который обеспечивает поступление глюкозы в кровь и, самое главное, реабсорбцию глюкозы из клубочкового фильтрата.

Уровень глюкозы в крови после 14–16-часового ночного голодания поддерживается за счет гликогенолиза в печени, а также глюконеогенеза в печени и почках. В условиях голодания 75–80% глюкозы поступает в кровь из печени, а отставшая часть 20–25% – из почек (15-55 г в сутки). После прекращения приема пищи глюконеогенез в почках повышается, и поступление глюкозы в кровь в течение 4-5 ч (интервал между приемом пищи) увеличивается в 2 раза. Это позволяет сохранить гликоген и подавить поступление глюкозы из печени. У больных СД2 продукция глюкозы почками на 30% выше по сравнению с аналогом у здоровых пациентов [8, 18]. Несмотря на то, что при СД2 инсулинорезистетность тканей возрастает и почечный глюконеогенез регулируется инсулином, продукция глюкозы почками не подавляется, возможно, за счет up-регуляции почечных транспортеров глюкозы [7, 9].

В норме в почках фильтруется около 180 г глюкозы в сутки. Глюкоза из просвета канальца реабсорбируется белками – переносчиками SGLT (натрий-глюкозные ко-транспортеры), которые осуществляют активный транспорт через люминальную мембрану, в то время как через базолатеральную мембрану глюкозу переносят белки семейства GLUT. Почти 90% глюкозы реабсорбируется в проксимальных почечных канальцах с участием транспортера SGLT2, и только 10% глюкозы реабсорбируется с участием транспортера SGLT1. SGLT2 транспортер имеет низкое сродство, но высокую емкость, SGLT1, наоборот, имеет высокую аффинность, но низкую емкость. Котранспорт натрия и глюкозы с участием SGLT2 осуществляется в соотношении 1:1, а с участием SGLT1 – 2:1 [6–9, 11, 17,18].

Почки являются основным органом локализации SGLT2 транспортера, SGLT1 кроме почек содержится в щеточной каемке слизистой тонкого кишки, где он участвует в абсорбции глюкозы, галактозы, натрия и воды. При мутации гена, кодирующего SGLT2, развивается глюкозурия, которая часто протекает бессимптомно и без нарушения функции почек. При мутации гена, кодирующего SGLT1, развивается выраженная диарея.

Процесс реабсорбции глюкозы в почках лимитирован у здоровых людей до 350 мг/мин/1,73 $м^2$ и соответствует концентрации глюкозы в плазме 10–12 ммоль/л. При развитии гипергликемии, когда почечный порог глюкозы превышен, развивается глюкозурия.

При неконтролируемом сахарном диабете почечная реабсорбция глюкозы увеличивается до 450 мг/мин, наблюдается активация белков транспортеров глюкозы, в основном SGLT2. Есть данные, что гипергликемия, альбуминурия и ангиотензин II усиливают экспрессию SGLT2 при сахарном диабете [7, 8].

Фармакодинамика глифлозинов и их гликемические эффекты. Новый подход к лечению СД2 основан на назначении лекарственных препаратов, ингибирующих реабсорбцию глюкозы в почках. Родоначальником этой группы препаратов является флоризин, который был выделен из коры яблони в 1835 г. Флоризин обладает жаропонижающими свойствами, и первоначально его пытались использовать для лечения малярии. Его антидиабетические свойства исследовали в 1980-х гг. Было установлено, что флоризин вызывал глюкозурию, которая была обусловлена блокадой SGLT1 и SGLT2. У крыс с удаленной поджелудочной железой флоризин вызывал гликозурию, что сопровождалось снижением гликемии и резистентности к инсулину. Но для использования в клинической практике лечения СД2 он не подходил в силу низкой селективности в отношении почечных транспортеров: помимо глюкозурии он вызывал и

диарею. Данные результаты послужили основанием для разработки лекарственных препаратов с высокой селективностью к SGLT2 [4, 7, 15].

В настоящее время в России зарегистрированы три препарата из этой группы: дапаглифлозин (2014 г.), эмпаглифлозин (2014 г.) и канаглифлозин (2015 г.). Эти три препарата сходны по строению, отличаются селективностью по отношению к SGLT2 и SGLT1. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают более высокой селективностью (>1:1200 и >1:2500, соответственно), а канаглифлозин – самой низкой (>1:250) селективностью среди зарегистрированных производных глифлозина [13].

Механизм действия глифлозинов обусловлен ингибированием SGLT2 транспортёра в проксимальных канальцах почек, что уменьшает реабсорбцию глюкозы и натрия из просвета канальца, снижает уровень глюкозы в плазме, приводит к умеренному осмотическому диурезу. С мочой выводится около 60-90 г глюкозы, что составляет около 330 ккал. Потеря воды составляет приблизительно 375 мл, что соответствует приблизительно 1,5 мочеиспускания в сутки.

При применении ингибиторов SGLT2 блокируется около 30% реабсорбции глюкозы. Действие этих препаратов имеет инсулинонезависимый механизм, в отличие от других антидиабетических средств [4,7,15]. Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в плазме натощак и постпрандиальную концентрацию глюкозы. Концентрация HbA_{1c} снижается незначительно, в среднем на 0,7%. Кроме того, отмечается, что риск развития гипогликемии при применении глифлозинов незначительный. Возможно, это связано с тем, что при применении ингибиторов SGLT2 возрастает продукция эндогенной глюкозы и секреция глюкагона.

Следует отметить, что глифлозины продемонстрировали негликемические терапевтические эффекты: снижение массы тела, снижение систолического давления, кардиопротективные эффекты, что имеет большое значение в клинической практике.

Негликемические эффекты глифлозинов. Фармакологические эффекты ингибиторов SGLT2 не ограничиваются только снижением концентрации глюкозы в плазме. Клинические исследования представителей этого класса препаратов выявили ряд других системных эффектов: снижение массы тела, снижение артериального давления, уменьшение альбуминурии, снижение концентрации мочевой кислоты и другие.

Постепенное снижение массы тела, в среднем на 2-3 кг, наблюдалось при применении дапаглифлозина и эмпаглифлозина. Согласно результатам клинических исследований, применение эмпаглифлозина приводит к достоверному снижению массы тела на 1,4–2,9 кг уже через 24 недели лечения. Дапаглифлозин показал примерно такие же результаты [4, 5]. Снижение массы тела больше наблюдалось в группе у мужчин по сравнению с женщинами (2,76 кг и 1,22 кг, соответственно). По результатам МРТ наблюдалось уменьшение как висцеральной, так и подкожной жировой ткани. Уменьшение окружности талии на 1,52 см [11].

Способность снижать артериальное давление показали все представители класса глифлозинов. Дапаглифлозин снижал систолическое артериальное давление на 3,6 мм рт. ст. у пациентов с СД2 и артериальной гипертензией и на 1,2 мм рт. ст. без гипертонии [5], эмпаглифлозин показал примерно такие же результаты [1]. Надо отметить, что снижение давление было больше

у пациентов с высоким артериальным давлением, больше снижалось систолическое давление и меньше диастолическое, и снижение артериального давления происходило без учащения ритма. Среди возможных механизмов снижения артериального давления рассматривается несколько механизмов: осмотический диурез, снижение массы тела, натрийурез и снижение секреции ренина, непрямой эффект оксида азота (NO), который высвобождается при уменьшении оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля и уменьшении глюкозотоксичности [1, 7].

В постмаркетинговых исследованиях ингибиторы SGLT2 продемонстрировали благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему у больных СД2, имеющих сердечно-сосудистые заболевания. Исследование EMPA-REG OUTCOME является долгосрочным многоцентровым плацебо-контролируемым клиническим исследованием сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. По итогам приема препарата эмпаглифлозина в течение 3 лет у 7020 пациентов с СД2 и перенесенными сердечно-сосудистыми заболеваниями было продемонстрировано снижение смертности от сердечно-сосудистых событий (нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный инсульт) на 14% и на 35% случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [1, 3]. Механизм кардиопротективного действия, возможно, складывается из следующих эффектов: снижение систолического артериального давления и жесткости сосудов, умеренный осмотический диурез, влияние на ренин-ангиотензинную систему, изменение метаболизма миокарда. Снижение артериального давления уменьшает постнагрузку на миокард, а снижение жесткости сосудов улучшает потребление миокардом кислорода. Осмотический диурез приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и нагрузки на сердце. Предполагается, что легкая персистирующая гиперкетонемия, возникающая во время лечения ингибиторами SGLT2, приводит к увеличению поглощения и окисления β-гидроксибутирата миокардом и другими тканями [12, 14, 16].

Для ингибиторов SGLT2 характерно снижение уровня мочевой кислоты в среднем на 5,9–17,8%, зависящее от уровня глюкозурии, вызванной лекарственным препаратом, но не от концентрации препарата в крови. Предполагаемый механизм этого эффекта связан с изменением транспорта мочевой кислоты в канальцах почек посредством транспортера GLUT9 (изоформа 2), который участвует в пассивном разнонаправленном переносе глюкозы и мочевой кислоты. При глюкозурии может увеличиться выведение мочевой кислоты в просвет канальца. Надо отметить, что урикозурический эффект глифлозинов не сопровождался случаями нефролитиаза [1, 7, 18].

Прием производных глифлозинов сопровождался благоприятными эффектами на почки, было отмечено снижение альбуминурии и соотношения альбумин/креатинин. Механизмы действия глифлозинов на почку могут быть как непрямыми, связанными со снижением гипергликемии, артериального давления, увеличением экскреции мочевой кислоты, так и прямыми – с непосредственным ингибированием SGLT2 (снижение туболотоксичности глюкозы, которое ведет, в свою очередь, к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, ростковых факторов, уменьшению конечных продуктов гликирования белков, гиперфильтрации и снижению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы). Показано, что глифлозины влияют на тонус

приносящей и выносящей артериолы клубочка, восстанавливая тубулогломерулярную обратную связь, что способствует снижению внутриклубочкового давления. Глифлозины увеличивают вместе с глюкозой и экскрецию натрия. Повышение концентрации натрия в области плотного пятна запускает механизмы регулирования секреции ренина и ангиотензина. Совместный прием ингибиторов SGLT2 с ингибиторами АПФ вызывал аддитивное нефропротективное действия в эксперементальной модели на мышах [1, 7 – 9].

Безопасность глифлозинов. Неблагоприятным фактором, характерным для класса ингибиторов SGLT2, является значительное увеличение частоты генитальных инфекций, чаще у женщин (на 11% и на 4% у мужчин по сравнению с плацебо), особенно при наличии в анамнезе половых инфекций и плохой гигиене. Глюкозурия создаёт благоприятные условия для размножения условно-патогенной микрофлоры [1, 9]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) предупреждает о редкой, но тяжелой инфекции гениталий – некротизирующем фасциите промежности (гангрена Фурнье), у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. Всего было сообщено о 12 случаях гангрены Фурнье с 2013 по 2018 г. [20].

Известно, что почки участвуют в образовании активных метаболитов витамина D. Отмечается, что в сыворотке крови уровень 25-гидроксивитамина D и 1,25- дигидроксивитамина D на фоне глифлозинов по сравнению с базовым уровнем не менялся [11]. Может повыситься риск переломов, такие данные сообщаются для канаглифлозина [7]. Воздействие на костный метаболизм у пожилых пациентов продолжает изучаться.

В первые три недели применения глифлозинов возможно транзиторное снижение скорости клубочковой фильтрации с последующим восстановлением и долгосрочной стабилизацией. Однако у больных со сниженной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин) риск повышения креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона, гиповолемии и артериальной гипотонии возрастает. Поэтому не рекомендуется назначать ингибиторы SGLT2 пациентам, имеющим СКФ < 60 мл/мин, поскольку у этих пациентов риск развития гипогликемии увеличивается.

У пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, были зафиксированы случаи эугликемического кетоацидоза [2, 10, 19]. Причинно-следственная связь между приемом глифлозинов и кетоацидозом до конца не выявлена, но часто причиной было резкое снижение в диете углеводов, инфекция, травмы, прием алкоголя. Возможно причины кетоацидоза вызваны метаболическими изменениями в организме, которые может вызвать ингибиторы SGLT2. Возможно снижение уровня глюкозы в плазме вызывает уменьшение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и повышение секреции глюкагона в поджелудочной железе. Это приводит к повышению липолиза в жировой ткани и увеличению свободных жирных кислот. Изменяется соотношение гормонов в сторону контринсулярных. Изменяются активность ферментов, участвующих в переносе свободных жирных кислот в митохондрии, и их окисление. В печени повышается кетогенез, увеличивается уровень β-гидроксибутирата в крови. Кроме того, в почках увеличивается экскреция натрия, это приводит к увеличению положительного электрического заряда в просвете канальцев и повышению реабсорбции кетоновых тел в почках [2, 10, 19].

При исследовании дапаглифлозина было отмечено повышение частоты возникновения некоторых опухолей (рак мочевого пузыря, рак молочной железы) по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения, хотя прямых до-

казательств, что ингибиторы SGLT2 увеличивают риск развития рака не выявлено [11]. Небольшое увеличение частоты рака мочевого пузыря, возможно, связано с более частым обследованием пациентов, участвующих в исследовании.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования ингибиторов SGLT2 свидетельствуют о благоприятном спектре их действия. Данные препараты являются новым классом сахароснижающих средств с инсулиннезависимым механизмом действия. Коррекция гликемии при СД2 сопровождается хорошей переносимостью, достаточно низким риском развития побочных эффектов, благоприятным действием на массу тела, снижает риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД2. Можно надеяться, что глифлозины займут достойное место в арсенале лекарственных средств для лечения СД2.

Литература

1. *Амосова М.В., Фадеев В.В.* Эмпаглифлозин – новые показания к применению – поворотный момент в лечении сахарного диабета 2-го типа // Медицинский совет. 2017. № 3. С. 38–43.

2. *Букатина Т.М., Казаков А.С., Вельц Н.Ю., Дармастукова М.А., Колесникова Е.Ю., Аляутдин Р.Н., Романов Б.К.* Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза // Безопасность и риск фармакотерапии. 2016. № 2. С. 33–37.

3. *Друк И.В., Нечаева Г.И.* Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс сахароснижающих препаратов – новые перспективы // Лечащий врач. 2015. № 12. С. 39–44.

4. *Мкртумян А.*М., *Егшатян Л.Е.* Новый неинсулинзависимый подход к терапии сахарного диабета 2 типа. Дапаглифлозин: результаты клинических исследований // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 11. С. 17–25.

5. *Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузмич В.Г.* Роль и место дапаглифлозина в управлении сахарным диабетом 2-го типа: от теории к практике // Медицинский совет. 2017. № 3. С. 22–30.

6. *Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., и др.* Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров-2 – новые возможности в лечении пациента с сахарным диабетом 2 типа // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2017. № 5. С. 129–134.

7. *Шестакова М.*В., *Сухарева О.Ю.* Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25, № 2. С. 65–71.

8. *Alsahli M., Gerich J.E.* Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017, vol. 133, pp. 1–9.

9. *Ferrannini E.* Sodium Glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metabolism*., 2017, vol. 26, no. 5, pp. 27–37.

10. *Goldenberg R.M. Berard L.D., Cheng A.Y.Y., Gilbert J.D., Verma S., Woo V.C. et al.* SGLT2 inhibitor – associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clinical Therapeutics*, 2016, vol. 38, no. 12, pp. 2654–2664.

11. *Kim.Y., Babu A. R.* Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflosin in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*., 2012, no. 5, pp. 313–327.

12. *Lopaschuk G.* D., *Verma S.* Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metabolism*., 2016, vol. 24. pp. 200–202.

13. *Ohgaki R., Wei L., Yamada K., Hara T., Kuriyama C., Okuda S. et al.* Interaction of the sodium/glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflosin with SGLT1 and SGLT2: inhibition kinetics, sidedness of action and transporter-associated incorporation accounting for its pharmacodynamics and pharmacokinetic features. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 2016, vol. 358, pp. 94–102.

14. *Perrone-Filardi P., Avogaro A., Bonora E., Colivicchi F., Fioretto P., Maggioni A.P. et al.* Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *International Journal of Cardiology*, 2017, vol. 241, pp. 450–456.

15. *Rieg T., Vallon V.* Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*, 2018, vol. 61, pp. 2079–2086.

16. *Staels B.* Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am. J. Cardiol*., 2017, vol. 120, pp. 28–36.

17. *Thynne T., Doogue M.* Sodium-glucose co-transporter inhibitors; mechanisms of action. *Aust. Prescr*., 2013, vol. 37, pp. 14–20.

18. *Wilding J.P.H.* The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance though sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism clinical and experimental*., 2014, vol. 63, no. 10, pp. 1214–1237.

19. *Wataru Ogawa, Kazuhiko Sakaguchi.* Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J. Diabetes Investig*., 2016, vol. 7, no. 2, pp. 135–138.

20. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Available at: https://www.fda.gov/DrugSafety/ucm617360.

ШУМИЛОВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА – старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pharmamail@yandex.ru).

ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pharmamail@yandex.ru).

N. SHUMILOVA, S. PAVLOVA

GLYPHOSINE DERIVATIVES: GLYCEMIC AND NON-CLYCEMIC EFFECTS

Key words: *type 2 diabetes, SGLT2, glyphozine derivatives, SGLT2 inhibitors, Dapagliflozinum, Empagliflozinum, Canagliflozinum.*

In the world there is a tendency of increase in the incidence of type 2 diabetes. The search for new hypoglycemic agents with maximum efficiency and minimal side effects continues. There appeared a new class of hypoglycemic agents – inhibitors of sodium/glucose cotransporter of type 2 in the kidneys (SGLT2), which reduce plasma glucose levels by reducing its reabsorption in the proximal renal tubules. Decrease of glucose in blood occurs independently of insulin and pancreatic beta-cells' functioning. In Russia Dapagliflozinum, Empagliflozinum, Canagliflozinum are registered. Clinical trials of these drugs have shown their effectiveness in reducing glycemia and glycated hemoglobin in type 2 diabetic patients. In addition, glyphosine derivatives showed a number of positive non-glycemic effects: decrease in body weight, in the risk of cardiovascular complications in type 2 diabetic patients. Glyphosine derivatives are characterized by a low risk of adverse effects. Glyphosine derivatives are well tolerated by patients and rarely cause hypoglycemic states in patients with type 2 diabetes. The most frequent complications were urinary tract infections, and the rarest was ketoacidosis.

References

1. Amosova M.V., Fadeev V.V. *Empagliflozin – novye pokazaniya k primeneniyu – povorot-nyi moment v lechenii sakharnogo diabeta 2-go tipa* [A new indication for empagliflozin: turning point in the treatment of type 2 diabetes]. *Medicinskiy sovet,* 2017, no. 3, pp. 38–43.

2. Bukatina T.M., Kazakov A.S., Vel'ts N.Yu., Darmastukova M.A., Kolesnikova E.Yu., Alyautdin R.N., Romanov B.K. *Ingibitory natrii-glyukoznogo kotransportera 2: risk keto-atsidoza* [Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* [Safety and Risk of Phamacotherapy], 2016, no. 2, pp. 33–39.

3. Druk I.V., Nechaeva G.I. *Snizhenie serdechno-sosudistyh riskov pri saharnom diabete 2 tipa: novyj klass saharosnizhayushchih preparatov – novye perspektivy* [Reduction of cardiovascular risks in 2nd type diabetes mellitus: new class of antihyperglycemic drugs – new prospects]. *Lechashshchij vrach,* 2015, no. 12, pp. 39–44.

4. Mkrtumyan A.M., Yegshatyan L.V. *Novyj neinsulinzavisimyi podhod k terapiisaharnogo diabeta 2 tipa. Dapagliflozin: rezul'taty klinicheskih issledovanij* [A Novel non-insulin dependent approach to therapy of type 2 diabetes mellitus. Dapagliflozin: results of clinical trials]. *Effeektivnaya farmakoterapiya* [Effective Pharmacotherapy], 2015, no. 11, pp. 17–25.

5. Halimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kuzmich V.G. *Rol' I mesto dapagliflozina v upravlenii saharnym diabetom 2-go tipa: ot teorii k praktike* [Role and place of dapagliflozin in the menegement of 2nd type diabetes: from theory to practice]. *Medicinskiy sovet,* 2017, no. 3, pp. 22–30.

6. Sharonova L.A., Verbovoy A.F., Verbovaya N.I. et al. *Ingibitory natrij-glyukoznyh kotransporterov-2 – novye vozmozhnosti v lechenii pacienta s saharnym diabetom 2 tipa* [Sodium-glucose cotransporter inhibitors 2 – new opportunities in the treatment of patients with type 2 diabetes]. *Vestnik medicinskogo instituta "REAVIZ",* 2017, no. 5, pp. 129–134.

7. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. *Gliflozini: osobennosti saharosnizhayushchego dejstviya I neglikemicheskie ehffekty novogo klassa preparatov* [Gliflozins: glucose-loweverin and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications]. *Klinicheskaya farmakologiya I* terapiya, 2016, vol. 25, no. 2, pp. 65–71.

8. Alsahli M., Gerich J.E. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017, vol. 133, pp. 1–9.

9. Ferrannini E. Sodium Glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metabolism*., 2017, vol. 26, no. 5, pp. 27–37.

10. Goldenberg R.M. Berard L.D., Cheng A.Y.Y., Gilbert J.D., Verma S., Woo V.C. et al. SGLT2 inhibitor – associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clinical Therapeutics*, 2016, vol. 38, no. 12, pp. 2654–2664.

11. Kim.Y., Babu A.R. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflosin in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*., 2012, no. 5, pp. 313–327.

12. Lopaschuk G.D., Verma S. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon. *Cell Metabolism*., 2016, vol. 24. pp. 200–202.

13. Ohgaki R., Wei L., Yamada K., Hara T., Kuriyama C., Okuda S. et al. Interaction of the sodium/glucose cotransporter (SGLT) 2 inhibitor canagliflosin with SGLT1 and SGLT2: inhibition kinetics, sidedness of action and transporter-associated incorporation accounting for its pharmacodynamics and pharmacokinetic features. *J. Pharmacol. Exp. Ther*., 2016, vol. 358, pp. 94–102.

14. Perrone-Filardi P., Avogaro A., Bonora E., Colivicchi F., Fioretto P., Maggioni A.P. et al. Mechanisms linking empagliflozin to cardiovascular and renal protection. *International Journal of Cardiology*, 2017, vol. 241, pp. 450–456.

15. Rieg T., Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*, 2018, vol. 61, pp. 2079–2086.

16. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: potential mechanisms. *Am. J. Cardiol*., 2017, vol. 120, pp. 28–36.

17. Thynne T., Doogue M. Sodium-glucose co-transporter inhibitors; mechanisms of action. *Aust. Prescr*., 2013, vol. 37, pp. 14–20.

18. Wilding J.P.H. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: clinical implications and therapeutic significance though sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism clinical and experimental*., 2014, vol. 63, no. 10, pp. 1214–1237.

19. Wataru Ogawa, Kazuhiko Sakaguchi. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J. Diabetes Investig*., 2016, vol. 7, no. 2, pp. 135–138.

20. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. Available at: https://www.fda.gov/DrugSafety/ucm617360.

SHUMILOVA NADEZHDA – Senior Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pharmamail@yandex.ru).

PAVLOVA SVETLANA – Doctor of Medicine, head of Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pharmamail@yandex.ru).

Содержание номера

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Акимова В.П., Андреева Л.В., Анисимова Т.А., Краснов М.В.
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ДИАРЕЙ
У ДЕТЕЙ г. ЧЕБОКСАРЫ В 2017 ГОДУ 1

Дмитриева А.Н.
ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА 7

Диомидова В.Н., Сафонова М.А., Дмитриева А.Н., Виноградова В.С.
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
И ЖЕНСКИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ 18

Сапожников С.П., Козлов В.А., Голенков А.В., Ильин М.В.
ХРОНОПАТТЕРНЫ ВЫЗОВОВ СКОРОЙ ПОМОЩИ
В ОТВЕТ НА УПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ 25

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Ильина Л.Ю., Козлов В.А., Сапожников С.П.
РЕАКЦИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ
НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АМИЛОИДОЗ 33

Шумилова Н.А., Павлова С.И.
ГЛИФЛОЗИНЫ: ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ И НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 44