



Н.в. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchyonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXXI · № 2 · 2024

SAINT PETERSBURG
2024

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени академика И. П. ПАВЛОВА

УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXXI · № 2 · 2024

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2024

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ответственный секретарь –

Хрусталеv Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артемьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный внештатный специалист-невролог, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайчулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кочорова Лариса Валерьяновна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Крупницкий Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Анатолий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кучер Максим Анатольевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лопатина Екатерина Валентиновна – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Лукина Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Матвеев Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

Моисеев Иван Сергеевич – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Незнанов Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петрищев Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Петухова Наталья Витальевна – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Потапчук Алла Аскольдовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пчелина Софья Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Пушкин Александр Сергеевич – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резник Олег Николаевич – доктор медицинских наук, руководитель отдела трансплантологии и органного донорства научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; руководитель Санкт-Петербургского координационного центра органного донорства, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

Рыбакова Маргарита Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Рябова Марина Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семенов Михаил Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семёнов Константин Николаевич – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Симаходский Анатолий Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Скоромец Тарас Александрович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрореабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Соколов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Соловьева Светлана Леонидовна – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Спасов Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Сперанская Александра Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Суханов Илья Михайлович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Тец Виктор Вениаминович – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тишков Артем Валерьевич – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Томсон Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Тотолян Арег Артемович – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. Черноуцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Улитин Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Холявин Андрей Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Цед Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Черебило Владислав Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шелехова Ксения Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург, Россия

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шулешова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Щелкова Ольга Юрьевна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль Владимир Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Юрьев Вадим Кузьмич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Яременко Андрей Ильич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Э. К. Айламазян – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

С. Х. Аль-Шукри – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

А. М. Дыгай – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (г. Томск, Россия)

С. Б. Середенин – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва, Россия)

А. А. Скоромец – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

М. М. Соловьев – д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия)

И. С. Фрейдлин – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Н. А. Яицкий – д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Г. Г. Лежава – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)

Jan M. van Ree (Нидерланды)

F. De Rosa (Италия)

George E. Woody (США)

James A. Hoxie (США)

Ian Frank (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.
Academician, Russian Academy of Sciences

Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,
Academician, Russian Academy of Sciences

Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. F. Bezhenar – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)
N. I. Vishniakov – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. S. Kuvtaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)
L. V. Kochorova – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)

A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)
D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.
E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)
O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)
S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)
N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.
N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)
A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.
S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)
A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)
O. N. Reznik – Dr. Sci. (Med.)
M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.
M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. N. Semenov – Dr. Sci. (Chem.), prof.
A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.
T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)
S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.
A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.
I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)
V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)
V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. Yu. Ulitin – Dr. Sci. (Med.)
Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)
A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)
V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.
K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)
E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.
O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.
V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.
V. K. Yuryev – Dr. Sci. (Med.), prof.
A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Tomsk, Russia)
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Moscow, Russia)
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician
(Saint Petersburg, Russia)
M. M. Solovjov – Dr. Sci. (Med.), prof.
(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)
N. A. Yaitsky – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician,
(Saint Petersburg, Russia)
G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)
Jan M. van Ree (Netherlands)
F. De Rosa (Italy)
George E. Woody (USA)
James A. Hoxie (USA)
Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

Папонов Б. В., Шемчук О. С., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н. ТИАЗОЛОПИРИМИДИНИЕВЫЕ СИСТЕМЫ С КВАТЕРНИЗОВАННЫМ АТОМОМ АЗОТА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ	10
Александрова Л. А. СТАТУС ГЛУТАТИОНА ЭРИТРОЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: РЕАЛЬНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ	19

Оригинальные работы

Амиров Н. С., Артемьева А. С., Криворотько П. В., Мортада В. В., Смирнова В. О., Емельянов А. С., Песоцкий Р. С., Ерещенко С. С., Жильцова Е. К., Табагуа Т. Т., Бондарчук Я. И., Еналдиева Д. А., Ульрих Д. Г., Семиглазов В. Ф. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА, ПОЛУЧЕННОГО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННОЙ БИОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ	28
Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Залялов Ю. Р., Скиба Я. Б., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	44
Ральникова А. Ю., Беженарь В. Ф., Аракелян Б. В., Габелова К. А., Линде В. А., Молчанов О. Л. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ С ПОЗИЦИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АКУШЕРСТВА	56
Кириянов Ю. М., Лебедев В. М., Тотолян Н. А. ФАКТОРЫ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ	62

Наблюдения из практики

Александров Т. И., Прохоренко В. М., Симонова Е. Н. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ОЛЬЕ	73
---	----

Правила для авторов	83
---------------------------	----

CONTENTS

Reviews and lectures

Paponov B. V., Shemchuk O. S., Maistrenko D. N., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N.

THIAZOLOPYRIMIDINIUM SYSTEMS WITH A QUATERNIZED NITROGEN ATOM
AS PROMISING ANTICANCER AGENTS10

Aleksandrova L. A.

THE STATUS OF ERYTHROCYTE GLUTATHIONE IN CLINICAL MEDICINE:
REALITY AND POSSIBILITIES19

Original papers

Amirov N. S., Artemyeva A. S., Krivorotko P. V., Mortada V. V., Smirnova V. O., Emelyanov A. S.,
Pesotskiy R. S., Yerechshenko S. S., Zhiltsova E. K., Tabagua T. T., Bondarchuk Ya. I., Enaldieva D. A.,
Ulrikh D. G., Semiglazov V. F.

PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF SPECIMEN AFTER VACUUM-ASSISTED
BIOPSY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT
SYSTEMIC THERAPY28

Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A., Zalyalov Yu. R., Skiba I. B., Nikitina T. P.,
Porfirieva N. M., Ionova T. I., Totolyan N. A., Kulagin A. D.

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS
WITHIN 3 YEARS AFTER HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY
WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION44

Ralnikova A. Yu., Bezhenar V. F., Arakelyan B. V., Gabelova K. A., Linde V. A., Molchanov O. L.

SURGICAL MANAGEMENT OF DELIVERY WITH PLACENTA ACCRETA SPECTRUM
FROM THE PERSPECTIVE OF PERINATAL OBSTETRICS56

Kiryanov Yu. M., Lebedev V. M., Totolyan N. A.

RISK FACTORS AND PREVALENCE OF STROKES IN PATIENTS
WITH MULTIPLE SCLEROSIS62

Observation from practice

Aleksandrov T. I., Prokhorenko V. M., Simonova E. N.

TREATMENT OF A PATIENT WITH OLLIER'S DISEASE73

Regulations for authors83



© © Коллектив авторов, 2024

УДК 615.277.3:[547.789.1 + 547.853 + 547.335]

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-10-18>

Б. В. Папонов^{1,2}, О. С. Шемчук^{1,2}, Д. Н. Майстренко², О. Е. Молчанов²,
В. В. Шаройко^{1-3*}, К. Н. Семенов¹⁻³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ТИАЗОЛОПИРИМИДИНИЕВЫЕ СИСТЕМЫ С КВАТЕРНИЗОВАННЫМ АТОМОМ АЗОТА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Поступила в редакцию 08.06.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Тиазолпиримидиниевые системы с кватернизованным атомом азота привлекают все большее внимание в области разработки новых противоопухолевых препаратов. Их уникальная химическая структура и потенциальные биологические свойства делают их перспективными кандидатами для создания эффективных лекарственных средств. В последние годы исследования показали, что эти соединения обладают значительной активностью против различных типов опухолей, что обусловлено их способностью взаимодействовать с клеточными мишенями, нарушая процессы, критические для выживания и пролиферации опухолевых клеток. Настоящий обзор посвящен анализу текущего состояния исследований в области тиазолпиримидинов, включая синтез, механизмы действия и оценку их противоопухолевого потенциала, с акцентом на важность кватернизованного атома азота в их биологической активности.

Ключевые слова: хинолин, кватернизованный атом, топоизомераза, цитостатики, липосомы

Для цитирования: Папонов Б. В., Шемчук О. С., Майстренко Д. Н., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н. Тиазолпиримидиниевые системы с кватернизованным атомом азота как перспективные противоопухолевые агенты. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):10 – 18. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-10-18>.

* Автор для связи: Владимир Владимирович Шаройко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: sharoyko@gmail.com.

Boris V. Paponov¹, Olga S. Shemchuk^{1,2}, Dmitrii N. Maistrenko², Oleg E. Molchanov²,
Vladimir V. Sharoyko^{1-3*}, Konstantin N. Semenov¹⁻³

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

³ St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

THIAZOLOPYRIMIDINIUM SYSTEMS WITH A QUATERNIZED NITROGEN ATOM AS PROMISING ANTICANCER AGENTS

Received 08.06.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Thiazolopyrimidinium systems with a quaternized nitrogen atom are attracting increasing attention in the development of new anticancer drugs. Their unique chemical structure and potential biological properties make them promising candidates for the development of effective drugs. In recent years, researches have shown that these compounds have significant activity against various types of tumors due to their ability to interact with cellular targets, disrupting processes critical for

the survival and proliferation of tumor cells. This review examines the current state of researches on thiazolopyrimidines, including synthesis, mechanisms of action, and evaluation of their antitumor potential, with an emphasis on the importance of the quaternized nitrogen atom in their biological activity.

Keywords: quinoline, quaternized atom, topoisomerase, cytostatics, liposomes

For citation: Paponov B. V., Shemchuk O. S., Maistrenko D. N., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N. Thiazolopyrimidinium systems with a quaternized nitrogen atom as promising anticancer agents. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):10–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-10-18>.

* **Corresponding author:** Vladimir V. Sharoyko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: sharoyko@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение таргетных противоопухолевых препаратов значительно усиливает эффективность фармакотерапии наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, однако развитие множественной лекарственной устойчивости у опухолевых клеток в ответ на химиотерапию или вследствие прогрессирования заболевания [1] вынуждает искать либо другие мишени, либо новые молекулы, имеющие другой механизм действия. В связи с этим ДНК опухолевых клеток могут рассматриваться в качестве приоритетных мишеней, а создание новых селективных ДНК-тропных препаратов является одной из актуальных задач медицинской химии.

На сегодняшний день ДНК-тропные противоопухолевые и антибактериальные препараты, широко применяемые в практической медицине, *де-факто* представлены двумя классами соединений. Это разработанные в середине XX века противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда (группа доксорубина) и ряд полусинтетических производных природного вещества камптотецина, такие как топотекан и иринотекан, применяющиеся в клинике. Таким образом, можно констатировать определенный застой, возникший в области поиска и применения новых противоопухолевых агентов [2].

Создание нового, и первого среди полностью синтетических, класса ДНК-тропных противоопухолевых соединений позволит интенсифицировать исследования в этой области.

Относительная простота синтеза гетероциклических систем, содержащих в гетероциклическом ядре кватернизованный атом азота и один или два стирильных фрагмента в качестве боковых цепей, позволит создать библиотеки широкого спектра хемотипов исследуемых соединений и провести корреляции между их структурой, способностью к взаимодействию с ДНК, цитотоксической, цитостатической и антибиотической активностями. Как следствие, в рамках данного класса соединений можно будет осуществлять подбор оптимального ряда соединений-лидеров для фармакотерапии опухолей.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Ингибиторы топоизомеразы — это класс препаратов, которые ингибируют активность ферментов топоизомеразы. Эти ферменты играют ключевую

роль в регуляции топологии ДНК, что включает такие процессы, как расплетение и спирализация ДНК, необходимые для репликации, транскрипции и репарации ДНК. Существует два основных типа топоизомераз, соответственно, и ингибиторы разделяются на ингибиторы топоизомеразы I и топоизомеразы II.

Топоизомераза I гидролизует фосфодиэфирные связи в одной из цепей ДНК, позволяя ей раскручиваться или расплетаться, а затем путем реакции лигирования восстанавливает целостность цепи. Ингибиторы топоизомеразы I блокируют этот процесс, что приводит к остановке репликации ДНК и вызывает гибель клетки [3].

В обзоре [4] описаны основные классы ингибиторов топоизомераз, проявляющих противоопухолевую активность и связывающихся с макромолекулами ДНК, образуя тройной комплекс ДНК-лиганд-белок. Также показано, что интеркаляция не является единственным способом связывания молекулы лиганда с ДНК: выделяют также встраивание в малую борозду двойной спирали и внешнее электростатическое связывание [5]. Встраивание в малую борозду также может эффективно ингибировать активность топоизомераз.

СОЛИ ХИНОЛИНИЯ И РОДСТВЕННЫЕ СТРУКТУРЫ

Общее число классов малых молекул, связывающихся с ДНК и одновременно проявляющих выраженную противоопухолевую и антибиотическую активность, сравнительно невелико. Можно выделить аминакридиновый (рис. 1, а), антрациклиновый (рис. 1, б) и камптотециновый (рис. 1, в) скаффолды.

В то же время, для многих других соединений отсутствует информация о системных исследованиях в этой области. Для некоторых известна возможность связывания с ДНК, для других есть данные об их антибактериальной и противоопухолевой активностях. Однако отсутствуют данные о биологических мишенях и механизмах действия этих соединений.

Так, для известных метиновых красителей — солей 2- или 4-(4-диметиламиностирил)хинолиния (рис. 2) антибактериальная активность известна с 1920-х гг. [6–8], а противоопухолевая — с начала 1950-х гг. [9, 10]. Большой объем информации об исследованиях биологической активности солей хинолиния, в том числе содержащих стирильные

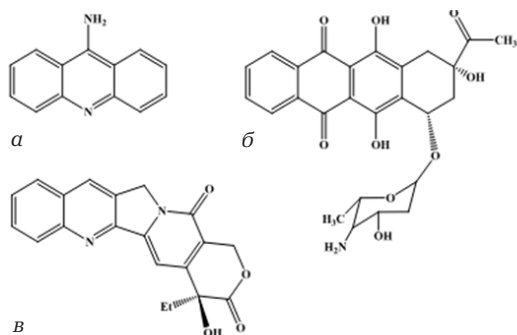
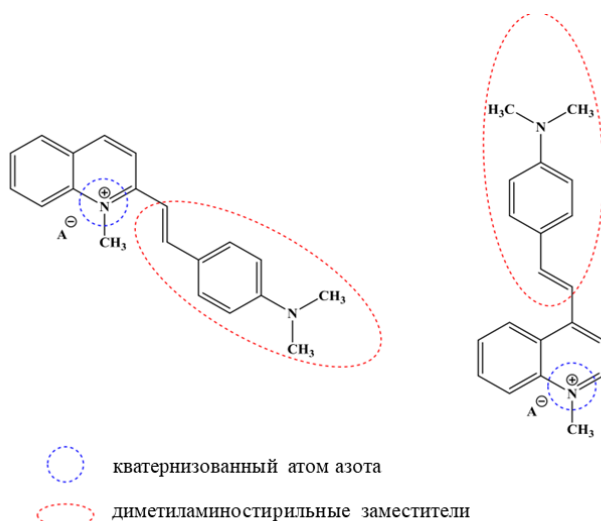
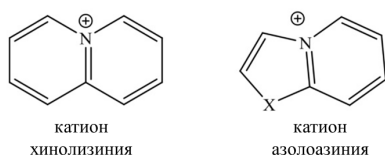
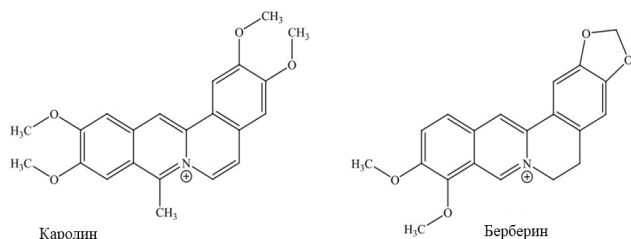


Рис. 1. Основные скелеты противоопухолевых антибиотиков

Fig. 1. The main scaffolds of anticancer antibiotics

Рис. 2. Соли 2- или 4-(4-диметиламиностирил)хинолиния. Фармакофорные центры молекул выделены цветом
Fig. 2. Salts 2- or 4-(4-dimethylaminostyryl) quinolinium. Pharmacophore centers of the molecules are highlighted in colorРис. 3. Простейшие структуры катионов хинолизиния и азолоазиния (X — гетероатом)
Fig. 3. The simplest structures of quinolysinium and azoloquinolinium cations (X — heteroatom)Рис. 4. Природные гетероароматические конденсированные системы, содержащие узловой кватернизованный атом азота
Fig. 4. Natural heteroaromatic condensed systems containing a nodal quaternized nitrogen atom

заместители, представлено в обзоре [11]. При этом отмечено, что эти данные противоречивы и часто взаимоисключающи.

Поиск, дизайн и синтез новых низкомолекулярных соединений с противоопухолевой активностью стал одной из важнейших целей в современной медицинской химии. Одну из наиболее эффективных групп химиотерапевтических агентов, используемых в химиотерапии рака, представляют молекулы, взаимодействующие с ДНК. При этом механизм связывания с ДНК может носить различный характер, включая встраивание в малую борозду двойной спирали, интеркаляцию, внешнее электростатическое связывание, а также образование ковалентных аддуктов.

На сегодня системные исследования биологической активности азиниевых, в том числе солей хинолиния, содержащих стирильные заместители, системно ведутся только одной научной группой (Cosimo G. Fortuna, University of Catania, Italy). Они исследуют противоопухолевую и антибактериальную активность этого ряда соединений. Несмотря на значительный объем исследований, проведенных этой группой, и ряд выводов о соотношениях структура-активность для исследуемых соединений [12–15], никаких предположений по механизму действия азиниевых солей, содержащих стирильные заместители, сделано не было; биологические мишени, с которыми должны связываться исследуемые молекулы, также не предложены.

В то же время, доказана способность азиниевых, в том числе солей хинолиния, содержащих стирильные заместители, связываться с ДНК и образовывать устойчивые высоколюминесцентные комплексы; показана возможность их использования в качестве маркеров G-квадруплексов [16, 17].

Таким образом, можно предположить, что выраженная противоопухолевая и антибактериальная активность азиниевых, в том числе солей хинолиния, содержащих стирильные заместители, напрямую связана с их способностью связываться с ДНК. При этом механизм связывания однозначно не доказан. Существуют гипотезы об интеркаляции и встраивании в малую борозду двойной спирали, однако ни одна из них однозначно не доказана.

Не менее интересным и перспективным, но значительно менее изученным является класс гетероциклических солей, содержащих один или несколько стирильных заместителей и узловой кватернизованный атом азота. Гетероароматические конденсированные системы, содержащие хотя бы один узловой кватернизованный атом азота, также называемые в англоязычной научной литературе «azonia», подразделяются на два подкласса — соли хинозолиния и соли азолоазиния [18]. Соли хинозолиния представляют собой конденсированные шестичленные гетероциклы, а азолоазиниевые

соли — пятичленный гетероцикл, конденсированный с шестичленным (рис. 3).

Широко известными природными представителями этого ряда соединений являются алкалоиды каролин и берберин, а также ряд других природных соединений (рис. 4).

Уже в 1960-е гг. обнаружено, что каролин и берберин, содержащие узловой кватернизованный атом азота, могут связываться с ДНК [19]. Биологические свойства этих производных и их связывание с биомолекулами активно изучаются до настоящего времени [20, 21].

Во второй половине 1990-х гг. было показано, что конденсированные гетероциклические системы на основе γ -карболина, содержащие узловой кватернизованный атом азота, проявляют свойства эффективных ДНК-интеркаляторов (рис. 5) [22, 23]. Более того, проведенные исследования позволили сделать вывод о том, что производные хинолизины бромиды связываются преимущественно с парами оснований GC. Облучение ДНК в присутствии производных этих гетероциклических систем приводит к одноцепочечным разрывам в цепях нуклеиновой кислоты [24].

Дальнейшее изучение взаимодействия азолоазиниевых и хинолизиновых систем с нуклеиновыми кислотами в условиях фотооблучения позволило сделать вывод об их фотоцитотоксичности и предположить возможность их использования в фотодинамической терапии онкологических заболеваний [25]. В 2013 г. было показано, что гетероциклические системы, содержащие узловой кватернизованный атом азота, обладают интенсивной флуоресценцией в ближней ИК-области и могут проявлять свойства эффективных клеточных красителей. Также была обнаружена их способность образовывать конъюгаты с ДНК с одновременным усилением флуоресценции [26]. В 2017 г. в этом качестве впервые были использованы катионные метиновые красители, состоящие из хинозолиниевых компонента и сопряженного стирильного заместителя в боковой цепи, содержащей электронодонорную группу [27]. Оказалось, что такие красители могут выступать в качестве маркеров митохондриальной ДНК [28] и сенсорных элементов на нитроредуктазу в митохондриях и лизосомах (рис. 6) [29].

Соли хинозолиния, содержащие два диалкиламиностирильных фрагмента, были рассмотрены в качестве зондов для G-квадруплексов ДНК [16]. Также диалкиламиностирильные производные алкалоида каролина были рассмотрены как флуоресцентные ДНК-зонды и клеточные красители [26] (рис. 7).

Следует отметить, что все вышеописанные данные относятся к гетероароматическим конденсированным системам, содержащим узловой кватернизованный атом азота, на основе ядра хинозолиния. Взаимодействие азолоазиниевых систем (рис. 8)

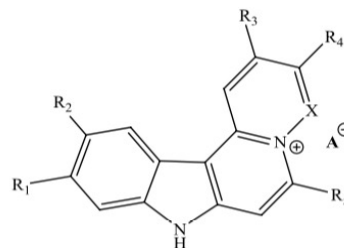


Рис. 5. ДНК-интеркаляторы, содержащие фрагмент γ -карболина и узловой кватернизованный атом азота
Fig. 5. DNA intercalators containing a fragment of γ -carboline and a nodal quaternized nitrogen atom

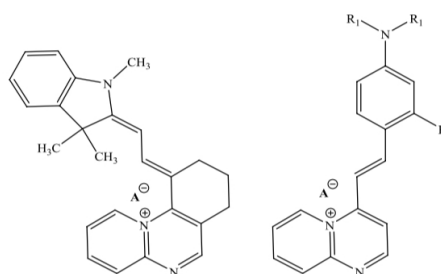


Рис. 6. Катионные метиновые красители, состоящие из хинозолиниевых компонента и сопряженного стирильного заместителя
Fig. 6. Cationic methine dyes consisting of a quinazolinium component and a conjugated styryl substituent

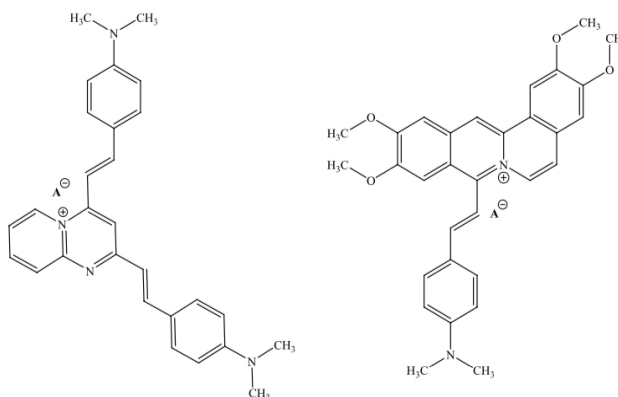


Рис. 7. ДНК-связывающие соли хинозолиния, содержащие диалкиламиностирильные фрагменты
Fig. 7. DNA-binding salts of quinazolinium containing dialkylamino styryl fragments

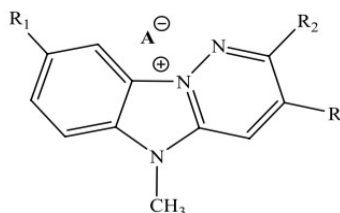


Рис. 8. ДНК-интеркаляторы пиридазино-бензимидазольного ряда — первый пример ДНК-тропных азолоазиниевых систем
Fig. 8. DNA intercalators of the pyridazine-benzimidazole type — the first example of DNA-tropic azoloazine systems

с ДНК до настоящего времени остается практически неизученным. Впервые такое комплексобразование описано только в 2014 г. [30], что послужило отправной точкой исследования азолазидиновых систем как ДНК-интеркаляторов и зондов [31].

Несмотря на то, что синтетические подходы к получению азолазидиновых систем на основе гетероциклического 5–6 бицикла известны с начала 1970-х гг. [32], а их синтез описан как реакция 5,7-диметилзамещенных солей азолапиримидина с 4-диметиламинобензальдегидом, полученные азолазидиновые соли не были исследованы с точки зрения ДНК-тропности целевых продуктов. Дальнейшее развитие эти работы получили только через многие годы, став отправной точкой для синтеза ряда ДНК-связывающих солей хинозолиния и азолазидина, содержащих диалкиламиностирильные фрагменты.

Несмотря на достаточно большой объем материалов по взаимодействию с ДНК и изучению спектрально-люминесцентных свойств гетероароматических конденсированных систем, содержащих узловой кватернизованный атом азота, их биологическая активность системно изучена только для алкалоида берберина [19, 20]. В некоторых работах имеются отдельные данные по цитостатическому действию берберина и его аналогов, а также по перспективам их применения в фотодинамической терапии. Для азолазидиновых систем отсутствует даже такая информация.

НАНОСИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Одним из подходов к увеличению концентрации цитотоксических препаратов в опухолевой ткани и снижения их токсичности в отношении неопухолевых клеток является применение наноконтейнеров [33]. Одними из первых нанопрепаратов были нековалентные конъюгаты цитостатиков с липосомами и альбумином [34]. Наноконтейнеры обеспечивают высокую метаболическую стабильность и мембранную проницаемость, биодоступность и длительную активность действующего вещества [35]. Описанные преимущества достигаются за счет существенной экстравазации нанопрепаратов в интерстициальную жидкость в области опухоли. Действующее вещество сохраняется в течение длительного времени в ткани опухоли благодаря аберрациям кровеносных и лимфатических сосудов в микроокружении опухоли. Данный механизм называется «расширенный эффект проницаемости и удержания» (EPR) [36]. Нанопрепараты на основе липосом и альбумина проникают в опухолевые клетки путем эндоцитоза [37], что позволяет преодолеть один из механизмов множественной лекарственной устойчивости [38]. Липосомы представляют собой наноконтейнеры, окруженные несколькими слоями из фосфолипидов и холестерина. Среди них выделяют малые однослойные везикулы (диаметром от 25 до 50 нм),

крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы (несколько липидных слоев разделены слоем водного раствора). Диаметр крупных и многослойных везикул составляет около 100–150 нм. Биосовместимость липосом обусловлена схожестью их строения с клеточной мембраной. Характеристики липосом зависят от их размера, поверхностного заряда, липидного состава мембраны, стерической стабилизации. Из недостатков липосомальных препаратов можно выделить неспецифическое поглощение и опсонизацию. Примерами разрешенных липосомальных препаратов, используемых в онкологии, являются амфотерицин В — Abelcet® (противогрибковый препарат, часто используемый при микотических инфекциях во время химиотерапии), показавший меньшую нефротоксичность, доксорубин — Myocet® и пегилированный липосомальный доксорубин — Doxil® и Caelyx®, цитарабин — DepoCyt® или иринотекан — Onivyde®. Doxil® и Caelyx® показали меньшую кардиотоксичность и миелотоксичность по сравнению со индивидуальным химиопрепаратом [39]. Из липосомальных препаратов также можно выделить нековалентные конъюгаты с цитарабином (DepoCyt), винкристином (Marqibo), иринотеканом (Onivyde), мифамуртидом (Mepact). Данные нанопрепараты были изучены при лечении рака молочной железы, поджелудочной железы, яичников, лимфобластомах, немелкоклеточном раке легкого, остеосаркомы и множественной миеломы [40]. Альбуминовые наноконтейнеры представляют собой микросферы или наночастицы, полученные путем осаждения или лиофилизации альбумина [41]. Полученные частицы могут инкапсулировать от десятков до тысяч лекарственных молекул на частицу, обеспечивая высокую эффективность загрузки лекарств. Однако, к сожалению, из-за относительно больших размеров альбуминовые наноконтейнеры могут поглощаться ретикулоэндотелиальной системой (RES) в печени и селезенке [42]. Также нековалентное взаимодействие между альбумином и молекулами лекарственного средства приводит к утечке лекарственного средства в сосудистой системе, что приводит к нежелательной системной токсичности [43]. Немецкие ученые предложили способы модификации альбумина с помощью денатурации и пегилирования, что обеспечило новые наноформы более низкой цитотоксичностью и высокой стабильностью [44]. Были созданы наноструктуры, содержащие липофильные аминокислотные карманы, в которые загружалось лекарственное вещество, что способствовало более эффективному высвобождению препарата в области опухоли [45]. Наночастицы на основе альбумина, содержащие паклитаксел — Abraxane®, были одобрены в клинической практике для лечения рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого и рака поджелудочной железы. Abraxane был одобрен в

качестве монотерапии в случае рака молочной железы или в комбинации с гемцитабином при раке поджелудочной железы и с карбоплатином при мелкоклеточном раке легкого. Препарат Абрахаме проявил высокую эффективность у пациентов с раком молочной железы [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тиазолопиримидиновые системы с кватернизованным атомом азота представляют собой многообещающее направление в разработке новых противоопухолевых препаратов. Их уникальная химическая структура и способность взаимодействовать с важными клеточными мишенями открывают новые перспективы для эффективной терапии различных типов опухолей. В последние годы значительный прогресс был достигнут в области синтеза и изучения механизмов действия этих соединений, что подтверждает их высокий противоопухолевый потенциал. Необходимо продолжать углубленные исследования для полного понимания их биологической активности и дальнейшего развития на их основе инновационных лекарственных средств.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание препарата на основе наноформ инновационных синтетических противоопухолевых антибиотиков, включающих гетероциклические системы с кватернизованным атомом азота и стирильными фрагментами в виде конъюгатов с векторами адресной доставки к микроокружению опухоли»).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment on the topic «Creation of a drug based on nanoforms of innovative synthetic antitumor antibiotics, including heterocyclic systems with a quaternized nitrogen atom and styryl fragments in the form of conjugates with targeted delivery vectors to the tumor microenvironment»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller K. D., Siegel R. L., Lin C. C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* – 2016. – Vol. 66, № 4. – P. 271–289.
2. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 201.
3. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond // *Nat Rev Cancer.* – 2006. – Vol. 6, № 10. – P. 789–802.
4. Dezhenkova L. G., Tsvetkov V. B., Shtil A. A. Topoisomerase I and II inhibitors: chemical structure, mechanisms of action and role in cancer chemotherapy // *Russian Chemical Reviews.* – 2014. – Vol. 83, № 1. – P. 82–94.
5. Berman H. M., Young P. R. The interaction of intercalating drugs with nucleic acids // *Annu Rev Biophys Bioeng.* – 1981. – Vol. 10, № 1. – P. 87–114.
6. Ashley J. N., Browning C. H., Cohen J. B., Gulbransen R. The antiseptic and trypanocidal properties of some anil and styryl derivatives of 4 amino quinaldine // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* – The Royal Society London, 1933. – Vol. 113, № 783. – P. 293–299.
7. Glen W. L., Sutherland M. M. J., Wilson F. J. et al. The preparation and therapeutic properties of certain 4-substituted quinoline derivatives // *Journal of the Chemical Society (Resumed).* – Royal Society of Chemistry, 1939. – P. 489–492.
8. Browning C. H., Cohen J. B., Ellingworth S., Gulbransen R. The antiseptic properties of the amino derivatives of styryl and anil quinoline // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* – The Royal Society London, 1926. – Vol. 100, № 703. – P. 293–325.
9. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T., Lewis M. R. Regression of transplanted rat lymphoma No. 8 following oral administration of either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline methiodide or methochloride // *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* – SAGE Publications Sage UK: London, England, 1955. – Vol. 88, № 2. – P. 230–232.
10. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines // *J Am Chem Soc.* – ACS Publications, 1951. – Vol. 73, № 7. – P. 3407–3408.
11. Gutsulyak B. M. Biological Activity of Quinolinium Salts // *Russian Chemical Reviews.* – 1972. – Vol. 41, № 2. – P. 187–202.
12. Fortuna C. G., Barresi V., Bonaccorso C. et al. Design, synthesis and in vitro antitumour activity of new heteroaryl ethylenes // *Eur J Med Chem.* – 2012. – Vol. 47. – P. 221–227.
13. Barresi V., Bonaccorso C., Consiglio G. et al. Modeling, design and synthesis of new heteroaryl ethylenes active against the MCF-7 breast cancer cell-line // *Mol Biosyst.* – The Royal Society of Chemistry, 2013. – Vol. 9, № 10. – P. 2426–2429.
14. Bongiorno D., Musso N., Bonacci P. G. et al. Heteroaryl-ethylenes as new lead compounds in the fight against high priority bacterial strains // *Antibiotics.* – MDPI, 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 1034.
15. Bivona D. A., Mirabile A., Bonomo C. et al. Heteroaryl-ethylenes as new effective agents for high priority gram-positive and gram-negative bacterial clinical isolates // *Antibiotics.* – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 767.
16. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M. P., Granzhan A. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- And

distyryl dye libraries // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften, 2019. – Vol. 15. – P. 1872–1889.

17. Long W., Zheng B. X., Huang X. H. et al. Molecular recognition and imaging of human telomeric G-Quadruplex DNA in live cells: a systematic advancement of thiazole orange scaffold to enhance binding specificity and inhibition of gene expression // *J Med Chem*. – J Med Chem, 2021. – Vol. 64, № 4. – P. 2125–2138.

18. Sucunza D., Cuadro A. M., Alvarez-Builla J., Vaquero J. J. Recent advances in the synthesis of azonia aromatic heterocycles // *J Org Chem*. – 2016. – Vol. 81, № 21. – P. 10126–10135.

19. Krey A. K., Hahn F. E. Berberine: Complex with DNA // *Science* (1979). – 1969. – Vol. 166, № 3906. – P. 755–757.

20. Bhadra K., Maiti M., Kumar G. S. DNA-binding cytotoxic alkaloids: comparative study of the energetics of binding of berberine, palmatine, and coralyne // *DNA Cell Biol*. – 2008. – Vol. 27, № 12. – P. 675–685.

21. Bazzicalupi C., Ferraroni M., Bilal A. R. et al. The crystal structure of human telomeric DNA complexed with berberine: an interesting case of stacked ligand to G-tetrad ratio higher than 1:1 // *Nucleic Acids Res*. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 632–638.

22. Molina A., Vaquero J. J., Garcia-Navio J. L. et al. Synthesis and DNA binding properties of γ -carboline derivatives and benzologues // *J Org Chem*. – 1996. – Vol. 61, № 16. – P. 5587–5599.

23. Molina A., Vaquero J. J., García-Navio J. L. et al. Azonia derivatives of the γ -carboline system. A new class of DNA intercalators // *Bioorg Med Chem Lett*. – Pergamon, 1996. – Vol. 6, № 13. – P. 1453–1456.

24. Ihmels H., Faulhaber K., Vedaldi D. et al. Intercalation of organic dye molecules into double-stranded DNA. Part 2: the annelated quinolinizinium ion as a structural motif in DNA intercalators // *Photochem Photobiol*. – Wiley, 2005. – Vol. 81, № 5. – P. 1107–1115.

25. Prasad P., Khan I., Sasmal P. K. et al. Planar triazinium cations from vanadyl-mediated ring cyclizations: the thiazole species for efficient nuclear staining and photocytotoxicity // *Dalton Transactions*. – The Royal Society of Chemistry, 2013. – Vol. 42, № 13. – P. 4436–4449.

26. Pithan P. M., Decker D., Druzhinin S. I. et al. 8-Styryl-substituted coralyne derivatives as DNA binding fluorescent probes // *RSC Adv*. – 2017. – Vol. 7, № 18. – P. 10660–10667.

27. Sha X. L., Yang X. Z., Wei X. R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection // *Sens Actuators B Chem*. – Elsevier, 2020. – Vol. 307. – P. 127653.

28. Chen Y., Wei X. R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria // *Sens Actuators B Chem*. – Elsevier, 2019. – Vol. 281. – P. 499–506.

29. Sha X. L., Niu J. Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton // *Organic Chemistry Frontiers*. – The Royal Society of Chemistry, 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 555–560.

30. Suárez R. M., Bosch P., Sucunza D. et al. Targeting DNA with small molecules: a comparative study of a library of azonia aromatic chromophores // *Org Biomol Chem*. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 527–538.

31. Bosch P., García V., Bilen B. S. et al. Imidazopyridinium cations: A new family of azonia aromatic heterocycles with applications as DNA intercalators // *Dyes and Pigments*. – 2017. – Vol. 138. – P. 135–146.

32. Chuiguk V. A., Rudnik I. A. Mesoionic 1,2,4-triazolo[5',1':3,4]-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidines // *Chem Heterocycl Compd (NY)*. – 1982. – Vol. 18, № 7. – P. 762–762.

33. De Jong W. H., Borm P. J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // *Int J Nanomedicine*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 133.

34. Aslan B., Ozpolat B., Sood A. K., Lopez-Berestein G. Nanotechnology in cancer therapy // *J Drug Target*. – 2013. – Vol. 21, № 10. – P. 904–913.

35. Roger E., Lagarce F., Garcion E., Benoit J.-P. Biopharmaceutical parameters to consider in order to alter the fate of nanocarriers after oral delivery // *Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 287–306.

36. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines // *Nat Rev Cancer*. – 2006. – Vol. 6, № 9. – P. 688–701.

37. Vega-Villa K. R., Takemoto J. K., Yáñez J. A. et al. Clinical toxicities of nanocarrier systems // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2008. – Vol. 60, № 8. – P. 929–938.

38. Rihova B., Kubackova K. Clinical Implications of N-(2-Hydroxypropyl)Methacrylamide Copolymers // *Curr Pharm Biotechnol*. – 2003. – Vol. 4, № 5. – P. 311–322.

39. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX™/Doxil®) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // *Annals of Oncology*. – 2004. – Vol. 15, № 3. – P. 440–449.

40. Pillai G. Nanomedicines for Cancer Therapy: An Update of FDA approved and those under various stages of development // *SOJ Pharm Pharm Sci*. – 2014. – Vol. 1, № 2.

41. Stinchcombe T. E. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel: a novel cremphor-EL®-Free formulation of paclitaxel // *Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 415–423.

42. Xu R., Fisher M., Juliano R. L. Targeted albumin-based nanoparticles for delivery of amphipathic drugs // *Bioconjug Chem*. – 2011. – Vol. 22, № 5. – P. 870–878.

43. Ma N., Liu J., He W. et al. Folic acid-grafted bovine serum albumin decorated graphene oxide: An efficient drug carrier for targeted cancer therapy // *J Colloid Interface Sci*. – Academic Press Inc., 2017. – Vol. 490. – P. 598–607.

44. Wang Y., Wu C. Site-specific conjugation of polymers to proteins // *Biomacromolecules*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1804–1825.

45. Eisele K., Gropeanu R., Musante A. et al. Tailored Albumin-based copolymers for receptor-mediated delivery of perylene diimide guest molecules // *Macromol Rapid Commun*. – 2010. – Vol. 31, № 17. – P. 1501–1508.

46. Kopeckova K., Eckschlager T., Sirc J. et al. Nanodrugs used in cancer therapy // *Biomedical Papers*. – 2019. – Vol. 163, № 2. – P. 122–131.

REFERENCES

1. Miller K. D., Siegel R. L., Lin C. C. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–289.
2. Zhong L., Li Y., Xiong L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):201.
3. Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(10):789–802.
4. Dezhenkova L. G., Tsvetkov V. B., Shtil A. A. Topoisomerase I and II inhibitors: chemical structure, mechanisms of action and role in cancer chemotherapy. *Russian Chemical Reviews*. 2014;83(1):82–94.
5. Berman H. M., Young P. R. The interaction of intercalating drugs with nucleic acids. *Annu Rev Biophys Bioeng*. 1981;10(1):87–114.

6. Ashley J. N., Browning C. H., Cohen J. B., Gulbransen R. The antiseptic and trypanocidal properties of some anil and styryl derivatives of 4 amino quinaldine. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* The Royal Society London. 1933;113(783):293–299.
7. Glen W. L., Sutherland M. M. J., Wilson F. J. et al. The preparation and therapeutic properties of certain 4-substituted quinoline derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed).* Royal Society of Chemistry. 1939:489–492.
8. Browning C. H., Cohen J. B., Ellingworth S., Gulbransen R. The antiseptic properties of the amino derivatives of styryl and anil quinoline. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* The Royal Society London. 1926; 100(703):293–325.
9. Hughes B., Bates A. L., Bahner C. T., Lewis M. R. Regression of Transplanted Rat Lymphoma No. 8 Following Oral Administration of Either 4-(p-Dimethylaminostyryl) quinoline Methiodide or Methochloride. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* SAGE Publications Sage UK: London, England, 1955; 88(2):230–232.
10. Bahner C. T., Pace E. S., Prevost R. Quaternary salts of styryl pyridines and quinolines. *J Am Chem Soc. ACS Publications.* 1951;73(7):3407–3408.
11. Gutsulyak B. M. Biological Activity of Quinolinium Salts. *Russian Chemical Reviews.* 1972;41(2):187–202.
12. Fortuna C. G., Barresi V., Bonaccorso C. et al. Design, synthesis and in vitro antitumour activity of new heteroaryl ethylenes. *Eur J Med Chem.* 2012;47:221–227.
13. Barresi V., Bonaccorso C., Consiglio G. et al. Modeling, design and synthesis of new heteroaryl ethylenes active against the MCF-7 breast cancer cell-line. *Mol Biosyst. The Royal Society of Chemistry.* 2013;9(10):2426–2429.
14. Bongiorno D., Musso N., Bonacci P. G. et al. Heteroaryl-ethylenes as new lead compounds in the fight against high priority bacterial strains. *Antibiotics.* MDPI, 2021; 10(9):1034.
15. Bivona D. A., Mirabile A., Bonomo C. et al. Heteroaryl-ethylenes as new effective agents for high priority gram-positive and gram-negative bacterial clinical isolates. *Antibiotics.* 2022;11(6):767.
16. Xie X., Zuffo M., Teulade-Fichou M. P., Granzhan A. Identification of optimal fluorescent probes for G-quadruplex nucleic acids through systematic exploration of mono- And distyryl dye libraries. *Beilstein Journal of Organic Chemistry.* Beilstein-Institut Zur Forderung der Chemischen Wissenschaften. 2019;15:1872–1889.
17. Long W., Zheng B. X., Huang X. H. et al. Molecular recognition and imaging of human telomeric G-Quadruplex DNA in live cells: a systematic advancement of thiazole orange scaffold to enhance binding specificity and inhibition of gene expression. *J Med Chem.* 2021;64(4):2125–2138.
18. Sucunza D., Cuadro A. M., Alvarez-Builla J., Vaquero J. J. Recent Advances in the Synthesis of Azonia Aromatic Heterocycles. *J Org Chem.* 2016;81(21):10126–10135.
19. Krey A. K., Hahn F. E. Berberine: Complex with DNA. *Science* (1979). 1969;166(3906):755–757.
20. Bhadra K., Maiti M., Kumar G. S. DNA-binding cytotoxic alkaloids: comparative study of the energetics of binding of berberine, palmatine, and coralyne. *DNA Cell Biol.* 2008; 27(12):675–685.
21. Bazzicalupi C., Ferraroni M., Bilia A. R. et al. The crystal structure of human telomeric DNA complexed with berberine: an interesting case of stacked ligand to G-tetrad ratio higher than 1:1. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(1): 632–638.
22. Molina A., Vaquero J. J., García-Navio J. L. et al. Synthesis and DNA Binding Properties of γ -Carbolinium Derivatives and Benzologues. *J Org Chem.* 1996;61(16):5587–5599.
23. Molina A., Vaquero J. J., García-Navio J. L. et al. Azonia derivatives of the γ -carboline system. A new class of DNA intercalators. *Bioorg Med Chem Lett.* Pergamon, 1996;6(13):1453–1456.
24. Ihmels H., Faulhaber K., Vedaldi D. et al. Intercalation of organic dye molecules into double-stranded DNA. Part 2: the annelated quinolinizinium ion as a structural motif in DNA intercalators. *Photochem Photobiol.* Wiley. 2005; 81(5):1107–1115.
25. Prasad P., Khan I., Sasmal P. K. et al. Planar triazinium cations from vanadyl-mediated ring cyclizations: the thiazole species for efficient nuclear staining and photocytotoxicity. *Dalton Transactions.* The Royal Society of Chemistry. 2013; 42(13):4436–4449.
26. Pithan P. M., Decker D., Druzhinin S. I. et al. 8-Styryl-substituted coralyne derivatives as DNA binding fluorescent probes. *RSC Adv.* 2017;7(18):10660–10667.
27. Sha X. L., Yang X. Z., Wei X. R. et al. A mitochondria/lysosome-targeting fluorescence probe based on azonia-cyanine dye and its application in nitroreductase detection. *Sens Actuators B Chem.* Elsevier. 2020;307:127653.
28. Chen Y., Wei X. R., Sun R. et al. The application of azonia-cyanine dyes for nucleic acids imaging in mitochondria. *Sens Actuators B Chem.* Elsevier. 2019;281: 499–506.
29. Sha X. L., Niu J. Y., Sun R. et al. Synthesis and optical properties of cyanine dyes with an aromatic azonia skeleton. *Organic Chemistry Frontiers.* The Royal Society of Chemistry. 2018;5(4):555–560.
30. Suárez R. M., Bosch P., Sucunza D. et al. Targeting DNA with small molecules: a comparative study of a library of azonia aromatic chromophores. *Org Biomol Chem.* 2015; 13(2):527–538.
31. Bosch P., García V., Bilen B. S. et al. Imidazopyridinium cations: A new family of azonia aromatic heterocycles with applications as DNA intercalators. *Dyes and Pigments.* 2017;138:135–146.
32. Chuiguk V. A., Rudnik I. A. Mesoionic 1,2,4-triazolo[5',1'':3,4]-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidines. *Chem Heterocycl Compd (N Y).* 1982;18(7):762–762.
33. De Jong W. H., Borm P. J. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Int J Nanomedicine.* 2008; 3(2):133.
34. Aslan B., Ozpolat B., Sood A. K., Lopez-Berestein G. Nanotechnology in cancer therapy. *J Drug Target.* 2013; 21(10):904–913.
35. Roger E., Lagarce F., Garcion E., Benoit J.-P. Biopharmaceutical parameters to consider in order to alter the fate of nanocarriers after oral delivery. *Nanomedicine.* 2010;5(2):287–306.
36. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):688–701.
37. Vega-Villa K. R., Takemoto J. K., Yáñez J. A. et al. Clinical toxicities of nanocarrier systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(8):929–938.
38. Rihova B., Kubackova K. Clinical Implications of N-(2-Hydroxypropyl)Methacrylamide Copolymers. *Curr Pharm Biotechnol.* 2003;4(5):311–322.
39. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYXTM/Doxil[®]) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15(3):440–449.

40. Pillai G. Nanomedicines for Cancer Therapy: An Update of FDA approved and those under various stages of development. *SOJ Pharm Pharm Sci.* 2014;1(2).
41. Stinchcombe T. E. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel: a novel cremphor-EL[®]-Free formulation of paclitaxel. *Nanomedicine.* 2007;2(4):415–423.
42. Xu R., Fisher M., Juliano R. L. Targeted albumin-based nanoparticles for delivery of amphipathic drugs. *Bioconjug Chem.* 2011;22(5):870–878.
43. Ma N., Liu J., He W. et al. Folic acid-grafted bovine serum albumin decorated graphene oxide: An efficient drug carrier for targeted cancer therapy. *J Colloid Interface Sci. Academic Press Inc.* 2017;490:598–607.
44. Wang Y., Wu C. Site-specific conjugation of polymers to proteins. *Biomacromolecules.* 2018;19(6):1804–1825.
45. Eisele K., Gropeanu R., Musante A. et al. Tailored Albumin-based copolymers for receptor-mediated delivery of perylenediimide guest molecules. *Macromol Rapid Commun.* 2010;31(17):1501–1508.
46. Kopeckova K., Eckschlager T., Sirc J. et al. Nanodrug used in cancer therapy. *Biomedical Papers.* 2019;163(2): 122–131.

Информация об авторах

Папонов Борис Владимирович, ассистент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант, специалист по учебно-методической работе кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), младший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0003-3330-6324; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, Директор Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0001-8174-7461; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных исследований Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-0002-3717-0471; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), главный научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

Information about authors

Papov Boris V., Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Junior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0003-3330-6324; **Maistrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID:0000000181747461; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Solid State Chemistry of the Institute of Chemistry, St Petersburg University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-0002-3717-0471; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Chief Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Solid State Chemistry of the Institute of Chemistry, St Petersburg University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.



© Л. А. Александрова, 2024
УДК 612.111 : 577.152.1
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-19-27>

Л. А. Александрова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СТАТУС ГЛУТАТИОНА ЭРИТРОЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ: РЕАЛЬНОСТЬ И ВОЗМОЖНОСТИ

Поступила в редакцию 04.06.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

В обзоре рассматривается состояние процессов свободно-радикального окисления в клинической медицине в настоящее время. На основании многолетних исследований и анализа литературы мы считаем наиболее перспективной оценкой активности глутатионредуктазы и уровня глутатиона, восстановленного в эритроцитах, как характеристику тиолдисульфидной редокс-системы глутатиона не только для индикации оксидантного стресса, но и возможного прогностического маркера «свободно-радикальных заболеваний».

Ключевые слова: оксидантный стресс, глутатион, глутатионредуктаза, эритроциты, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Александрова Л. А. Статус глутатиона эритроцитов в клинической медицине: реальность и возможности. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):19–27. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-19-27>.

* **Автор для связи:** Людмила Александровна Александрова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: LAA2004@mail.ru.

Liudmila A. Aleksandrova*

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

THE STATUS OF ERYTHROCYTE GLUTATHIONE IN CLINICAL MEDICINE: REALITY AND POSSIBILITIES

Received 04.06.2024; accepted 24.06.2024

Summary

The review examines the current state of free radical oxidation processes in clinical medicine. Based on many years of our research and analysis of the literature, we consider the most promising assessment of the activity of glutathione reductase and the level of glutathione reduced in erythrocytes, as a characteristic of the thiol-disulfide redox system of glutathione, not only to indicate oxidative stress, but also a possible prognostic marker of "free radical diseases".

Keywords: oxidative stress, glutathione, glutathione reductase, red blood cells, hypertension, chronic kidney disease

For citation: Aleksandrova L. A. The status of erythrocyte glutathione in clinical medicine: reality and possibilities. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):19–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-19-27>.

* **Corresponding author:** Liudmila A. Aleksandrova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: LAA2004@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В 1970–1980-х гг. прошлого столетия в патофизиологии и медицине возник острый интерес к исследованиям процессов свободно-радикального окисления (СРО). Определено понятие «оксидантный стресс» (ОС), который включает активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), белков, нуклеиновых кислот при угнетении как

ферментативных, так и неферментативных антиоксидантных систем [1].

ПРОЦЕССЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Патогенетическая роль свободных радикалов или активных форм кислорода (АФК) и азота была экспериментально доказана при самых

разнообразных заболеваниях, а их положительные свойства, присущие нормальным физиологическим процессам, были поняты гораздо позднее [2, 3]. Так, установлено участие АФК в сигнальной системе клеточной регуляции [4], а также в процессах неспецифической резистентности организма и иммунорегуляции [5].

В настоящее время процессы СРО рассматриваются, во-первых, как неотъемлемая часть нормального метаболизма, а во-вторых, как универсальное неспецифическое звено в развитии патологических процессов целого ряда острых и хронических заболеваний [6, 7].

В целом считается, что относительно низкие концентрации АФК действуют в регуляции клеточного сигнала, как, например, медиаторы или модуляторы активности транскрипционных факторов и экспрессии генов, а избыток АФК приводит к ОС [7, 8]. Нарушение механизмов регуляции СРО в организме может быть вызвано различными факторами, среди которых важное место занимают стрессы любой этиологии, изменение кислородного режима, недостаточность поступления антиоксидантов и избыток субстанций прооксидантного действия [6, 8]. Накопление промежуточных и конечных метаболитов СРО вызывает нарушение структурно-функциональной целостности биомембран, изменение энергетического метаболизма, модификацию белков, нуклеотидов, липопротеидов, гликопротеидов, инактивацию ферментов и другие серьезные изменения, ведущие к гибели клетки [5, 8].

ЭРИТРОЦИТЫ КАК МОДЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЦЕССОВ СРО

Многие исследования СРО и антиоксидантной системы проведены на эритроцитах [7, 9]. Эритроциты периферической крови, преимущественно зрелые клетки, не содержащие ядер, митохондрий и других клеточных элементов, позволяют изучать внегеномные механизмы регуляции метаболизма и служат удобным объектом исследования. Поскольку одной из основных функций эритроцитов является транспорт кислорода, они оснащены более высокоэффективной антиоксидантной защитой по сравнению с другими типами клеток. Их мембраны, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, постоянно подвергаются воздействию высоких концентраций кислорода, к тому же содержание Fe в составе гема, при утечке электронов может способствовать активации ПОЛ. Аутоокисление мембран сдерживается эффективными мембранофильными антиоксидантными механизмами [7], среди которых основное место занимает система глутатиона [8, 9]. Циркулирующие эритроциты также служат мобильными поглотителями свободных радикалов из внешней среды, обеспечивая антиоксидантную защиту других тканей и органов [7].

Производство энергии в зрелых эритроцитах полностью зависит от гликолиза. Гликолиз и окислительный пентозофосфатный цикл генерируют молекулы НАДН и НАДФН, необходимые для восстановления постоянно вырабатываемого в клетках метгемоглобина и окисленной формы глутатиона (GSSG), присутствующего в высоких концентрациях. НАДФН, являясь коферментом глутатионредуктазы (GR), обеспечивает сохранение пула восстановленного глутатиона (GSH) и снабжение GSH-зависимых антиоксидантных ферментов косубстратом.

Таким образом, высокая антиоксидантная способность эритроцитов, связанная с системой глутатиона, их подвижность и наличие восстанавливающих эквивалентов, значительно превышающих их нормальные потребности, позволяют эритроцитам функционировать в качестве эффективного окислительно-восстановительного регулятора в организме. Вот почему состояние СРО в эритроцитах оказывает значительное влияние на организм в целом.

ТИОЛДИСУЛЬФИДНАЯ РЕДОКС-СИСТЕМА ЭРИТРОЦИТОВ

Особую роль в функционировании как вне- и внутриклеточных антиоксидантных систем эритроцитов, так и всего организма, играют соединения, в состав которых входят SH-содержащие аминокислоты: цистеин, цистин, метионин. Наиболее значимое место среди водорастворимых тиолов принадлежит глутатиону, трипептиду цистеина, глутаминовой кислоты и глицина, формирующему окислительно-восстановительную тиолдисульфидную редокс-систему (ТДСРС) [9].

Сдвиги равновесия между SH- и SS-формами тиолов приводят к радикальной перестройке режимов жизнедеятельности клетки: изменению функционального состояния клеточных рецепторов, активности ферментов, проницаемости клеточных мембран, интенсивности метаболических процессов [10]. Отклонение равновесия в сторону окисления может оказаться критическим для клеточных физиологических процессов и имеет существенное значение в генезе различных форм патологии [10, 11]. Поэтому соотношение восстановленных и окисленных SH-групп, их способность к окислительной модификации считаются важными критериями неспецифической резистентности организма.

Внутриклеточные уровни GSH в клетке поддерживаются за счет прямого поглощения экзогенного GSH с помощью фермента глутатионтранспептидазы (ГТП), синтеза GSH de novo и глутатионового цикла [8]. В процессе глутатионового цикла при детоксикации перекиси водорода (H_2O_2) и других органических гидропероксидов с помощью глутатионпероксидазы (GPx) восстановленный GSH окисляется в глутатиондисульфид

GSSG. Окисленная форма GSSG может быть преобразована в восстановленную GSH с помощью GR. Конъюгация GSH с ксенобиотиками с помощью фермента глутатион S-трансферазы (GST) дает нетоксичные продукты, тем самым осуществляя их детоксикацию [8].

Внутри клеток глутатион находится преимущественно в тиол-восстановленной форме GSH, за исключением просвета эндоплазматического ретикула, где он существует только в форме GSSG. Восстановленная и окисленная формы GSH образуют основной клеточный редокс-буфер, в связи с чем соотношение GSH/GSSG рассматривается как маркер ОС [11, 12]. Важным свойством GSH является депонирование радикалов NO в составе молекулы S-нитрозоглутатиона (GSNO), образованной в результате реакции GSH с NO, и представляющей собой основную транспортную форму оксида азота в организме [13, 14]. Показано, что GSNO наряду с NO путем нитрозилирования модулирует функции различных белков [14]. GSNO ингибирует GR эритроцитов в качестве обратимого ингибитора, конкурента GSSG, тем самым регулирует редокс-статус клетки. Депонирование NO-радикалов в эритроцитах происходит также и в результате их связывания с остатком цистеина бета-цепи Hb. Эритроцитарный нитрозоглутатион участвует в процессе гипоксической вазодилатации благодаря способности высвобождать вазодилатор NO непосредственно в эндотелиальные клетки [13].

Способность GSH образовывать нековалентные связи с оксиHb позволяет обеспечить его депонирование в эритроцитарной клетке. Более того, GSH-Hb представляет собой кислородзависимый глутатионовый буфер, реагирующий на понижение внутриклеточного уровня GSH. Показано, что снижение насыщения гемоглобина O₂ до 50 % и менее приводит к пропорциональному повышению внутриклеточного уровня GSH. Этот эффект вызывается высвобождением двух молекул GSH из глутатионированного Hb, а не стимуляцией синтеза GSH de novo. Идентифицирована локализация сайтов связывания GSH внутри молекулы Hb. Кислород-зависимое связывание GSH с окси-Hb и его высвобождение при дезоксигенации регулируется 2,3-дифосфоглицератом. Кроме того, нековалентное связывание GSH с Hb умеренно увеличивает сродство Hb к кислороду. С помощью этого адаптивного механизма эритроциты могут обеспечивать антиоксидантную защиту, быстро реагируя на изменение кислородного режима [15]. Увеличение уровня GSH во время дезоксигенации также способствует детоксикации экзогенных оксидантов, высвобождаемых в кровообращение из гипоксических периферических тканей.

В условиях гипероксии усиливается генерация восстановительных эквивалентов НАДН и НАДФН, необходимых антиоксидантной системе, в частности GR. Регуляция местного кровотока в

направлении преимущественной перфузии и обеспечения кислородом тканей, страдающих от гипоксии, включает взаимодействие эритроцитов и эндотелиальных клеток посредством экспорта АТФ и NO [16].

Поскольку GSH вовлечен во множество физиологических процессов, включая пролиферацию, регуляцию клеточного цикла, апоптоз, катаболизм ксенобиотиков, неудивительно, что нарушение метаболизма GSH играет важную роль в развитии многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых (ССЗ) [5, 17].

ТДСРС ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ОС — один из ключевых патогенетических компонентов, провоцирующих возникновение и развитие гипертонической болезни (ГБ) и других ССЗ [17–20]. Наиболее значимыми последствиями ОС для патогенеза ССЗ справедливо считается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [17, 18].

Основная функция сосудистого эндотелия состоит в поддержании баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, протромботическими и антипротромботическими, провоспалительными и противовоспалительными, пролиферативными и антипролиферативными процессами. ЭД характеризуется усилением вазоконстрикции, агрегации и адгезии тромбоцитов, что приводит к протромботическому состоянию, усилению пролиферации гладких мышц и усилению воспаления сосудов. Эндотелиальный NO представляет собой один из ключевых вазодилаторов, и снижение его биодоступности приводит к вазоконстрикции [21, 22]. В физиологических условиях NO ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, снижает пролиферацию гладких мышц, а его дефицит приводит к неблагоприятным последствиям. Увеличение генерации АФК приводит к ОС и снижению количества NO, что способствует усилению вазоконстрикции, воспалению сосудов и окислению холестерина ЛПНП с образованием пенистых клеток, приводящему к атеросклерозу [20].

При ЭД наблюдается нарушение регуляции синтеза GSH и активности GSH-зависимых ферментов [22]. Негативное влияние АФК на сердечную деятельность включает активацию широкого спектра сигнальных путей, связанных с гибелью клеток, пролиферацией сердечных фибробластов, повреждением мтДНК, дисфункцией митохондрий, нарушением обмена кальция, нарушением сократимости и гипертрофией сердца, что в конечном итоге приводит к дезадаптивному ремоделированию миокарда и сердечной дисфункции [17].

Развитие и прогрессирование ССЗ связано со значительными изменениями в ТДСРС [7, 11, 17]. Однако при исследовании уровня GSH и активности ферментов GPx, GR и GST в эритроцитах при ГБ получены разноречивые данные. В одних случаях

исследователи наблюдали значительное снижение уровня GSH и угнетение GSH-зависимых ферментов на фоне увеличения концентраций прооксидантов в крови [24]. В других случаях регистрировали увеличение этих показателей, либо отсутствие изменений [20]. Такие различия объясняются адаптивными свойствами системы глутатиона: при незначительной степени ОС происходит активизация, а при высокой степени — срыв и снижение показателей.

В наших исследованиях [25] у больных с ГБ наиболее значимые нарушения выявлены на 2 и 3 стадии. Медианная концентрация GSH у пациентов с ГБ была ниже в 1,8 раза, а медиана активности GR — в 1,5 раза, чем в референтной группе. Показатели GSH и GR коррелировали между собой.

Отличительной особенностью эссенциальной гипертензии является высокая частота коморбидности. Пациенты с ГБ часто имеют одну или несколько сопутствующих патологий. Наиболее часто встречаются ССЗ, хроническая болезнь почек (ХБП), дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ).

При обследовании [26] групп пациентов-гипертоников с ССЗ, ХБП и ДЭ выявлено статистически значимое снижение уровня GSH и активности GR при всех сопутствующих заболеваниях, наиболее выраженное в группе ДЭ.

Нарушение метаболизма глутатиона при ГБ сходно с ранее выявленными нами при системных аутоиммунных заболеваниях [27], что, возможно, объясняется общей проблемой, ЭД и ОС при этих патологиях.

ТДСРС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Для больных ХБП характерен дисбаланс между прооксидантными реакциями и антиоксидантной защитой [28–31]. ОС усиливается, поскольку антиоксидантная защита ослабляется прооксидантными факторами и ЭД. Разнообразные эндотелиальные факторы, кроме регуляции тонуса сосудов и артериального давления, участвуют в контроле диффузионных процессов продуктов метаболизма, воды, ионов через мембраны, связанных с фильтрационной функцией почек [31].

В наших исследованиях [32] уже на начальных стадиях ХБП установлено значительное снижение активности GR и уровня GSH в эритроцитах, наиболее выраженное на 2 стадии, при корреляции этих параметров с показателями почечной фильтрации. Наличие ГБ на ранних стадиях ХБП существенно не сказывалось на активности GR и уровне GSH в эритроцитах. Отсутствие различий между пациентами с ХБП при наличии и отсутствии ГБ как первичного, так и вторичного генеза может объясняться общими нарушениями этого метаболического звена при обеих патологиях, которые происходят уже на ранней стадии ХБП [33]. Почки в значительной мере зависят от оптимального количества глута-

тиона в восстановленной форме для поддержания нормальной функции. Отчасти это связано с высокой скоростью аэробного метаболизма, особенно в проксимальных канальцах. Кроме того, почки потенциально подвергаются воздействию высоких концентраций окислителей и реактивных электрофилов. Пул GSH в клетках почек поддерживается как за счет внутриклеточного синтеза, так и за счет транспорта извне через цитоплазматическую мембрану специальными транспортерами [31]. Почки осуществляют поглощение из крови синтезированного в печени или пищевого происхождения GSH на 85–90 %, и оно лимитируется только величиной почечного кровотока.

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОС В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Основными направлениями в изучении СРО в клинической медицине стали поиск методов индикации ОС и путей его коррекции. Для диагностики ОС в исследованиях используются разнообразные методики определения концентрации первичных и вторичных продуктов СРО, таких как диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шиффовы основания в плазме крови [12, 17, 21]. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивают по активности в эритроцитах и других клетках крови супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы и лизосомальных цистеиновых катепсинов, а также по общей антиоксидантной активности, концентрации токоферола и SH-групп в плазме крови [21]. Следует отметить, что до сих пор не отдано предпочтения ни одной из методик установления ОС, кроме метода определения МДА в плазме (сыворотке) крови, которая внесена в список «Методических указаний МЗ РФ для клинической медицины». Но определение МДА, конечного продукта ПОЛ, дает ограниченную информацию о состоянии СРО.

Более надежным подходом к индикации ОС нам представляется характеристика антиоксидантной системы организма, то есть информация о том, насколько организм готов противостоять потоку избыточного количества АФК в случае возникновения ОС. Особую группу антиоксидантной защиты, рассматриваемую в качестве маркера ОС, составляет система глутатиона, включающая GSH-зависимые ферменты: GPx, GR и GST [11].

На основании многолетних исследований и анализа литературы, мы считаем наиболее перспективной оценку состояния ТДСРС глутатиона не только как характеристику ОС, но и возможного прогностического маркера «свободно-радикальных заболеваний».

Соотношение GSH/GSSG многими исследователями предлагается в качестве прогностического критерия [34–36]. В то же время отмечаются методические трудности в связи с неустойчивостью окислительно-восстановительного состояния

тиолов и сложностью сохранения нативного соотношения в процессе пробоподготовки [34, 35].

Этих трудностей можно попытаться избежать, используя показатель активности GR, ключевого фермента регуляции в клетке соотношения GSH/GSSG в определенных пределах [21]. Показано, что активность GR плазмы и эритроцитов хорошо коррелирует с соотношением эритроцитарного GSH/GSSG [37]. В пользу рекомендации GR в качестве прогностического маркера свидетельствуют данные, полученные при исследовании этого фермента при гипертонической ретинопатии [37], артериальной гипертензии [38, 39], сахарном диабете [35]. Фермент GR как эритроцитов, так и плазмы крови, обладает высокой темостабильностью, не изменяет активности в образцах крови в течение длительного времени. К преимуществам метода можно отнести и незначительную трудоемкость и экономичность.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ОС

Разработка путей нормализации СРО ведется по нескольким направлениям: применение уже известных антиоксидантов неспецифического действия (СОД, токоферолы, аскорбиновая кислота, унитол, ионол, эссенциальные фосфолипиды), поиск и синтез новых веществ, а также выявление антиоксидантных свойств у фармакологических препаратов, уже применяющихся в медицинской практике в области кардиологии, неврологии, эндокринологии [12].

Благодаря многообещающим результатам исследований на животных [40] были проведены и клинические испытания [40, 41]. В тех и других применялись три подхода к воздействию на ОС у пациентов с сердечной недостаточностью: ингибирование прооксидантного действия ОС; увеличение эндогенной антиоксидантной способности и применение экзогенных антиоксидантов. Крупное рандомизированное исследование с участием 405 пациентов с сердечной недостаточностью продемонстрировало, что лечение аллопуринолом или оксипуринолом не улучшило клинический исход [42]. Аналогично, ингибирование разобщения NOS посредством лечения сапроптерином изучалось в клинических условиях, и также не продемонстрировало существенных различий в синтезе NO, снижения ОС, ни улучшения гемодинамики или функция эндотелия. Такие же неутешительные результаты были получены и в клинических исследованиях по использованию экзогенных антиоксидантов (витамина А, витамина С, витамина Е и фолиевой кислоты) [42].

Положительные результаты все же удалось получить путем увеличения эндогенной экспрессии антиоксидантных ферментов [43].

Улучшения эндогенных уровней GSH достигали путем добавления предшественников GSH, участвующих в γ -глутамиловом цикле для синтеза GSH de novo [44]. Применение N-ацетилцисте-

ина (NAC) повышало уровень GSH [43], использование терапии рибоксином повышало уровень никотинамидных коферментов с улучшением сердечно-сосудистой функции. Помимо NAC, γ -глутамилцистеин, еще один предшественник GSH, и 2-оксотиазолидин-4-карбоксилат, аналог 5-окспролина, также обладают потенциалом повышать эндогенные уровни GSH, что было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях [44]. Использование препаратов глутатиона в качестве протектора цитотоксичного действия антибиотиков оказывало благоприятное действие на функцию почек [44].

Применение сульфокислоты таурина приводило к нормализации в почках и печени уровня GSH, который снижался при этанол-индуцированном поражении почек в эксперименте [45, 46]. Таурин является цитопротекторной молекулой с его способностью поддерживать запасы глутатиона поддерживать цепь переноса электронов, повышать стабильность мембран. Интерес представляет разработка лекарств [47], способных взаимодействовать с компонентами γ -глутамилового цикла или выработкой НАД⁺, что может привести к созданию новых вариантов лечения в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижение большого успеха в области исследований свободнорадикальных патологий, до сих пор существуют многочисленные проблемы, связанные с отсутствием четких критериев диагностики, разнородностью симптомов, невозможностью в чистом виде выделить основное звено патогенеза «свободнорадикального синдрома», несовершенством методических приемов.

Стратегии, нацеленные на борьбу с ОС путем ингибирования экзогенных АФК или применения экзогенных антиоксидантов, оказались недостаточно эффективными, и, по-видимому, более подходящим подходом может оказаться укрепление эндогенной антиоксидантной способности.

Перспективной представляется возможность использования препаратов для нормализации метаболизма глутатиона путем воздействия на окислительно-восстановительный потенциал клетки и функции эндотелия, которые признаны пусковым фактором развития ХБП и ГБ.

В настоящее время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития ОС все еще остается актуальной для медицины, так как затрагивает значительное количество патологий имеющих социальную значимость.

Несмотря на «50 оттенков ОС» [48], для противодействия ему, а, следовательно, воспалению, ЭД и митохондриальной дисфункции, GSH, «эта небольшая молекула, обладающая силой мифологического Самсона» [49], еще таит в себе потенциальный неизведанный путь для дальнейших находок и использования в клинической медицине.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCord J. M. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance // *Clin Biochem.* – 1993. – Vol. 5. – P. 351–357. DOI: 10.1016/0009-9120(93)90111-i. PMID: 8299205.
2. Morris G., Gevezova M., Sarafian V. et al. Redox regulation of the immune response // *Cell Mol Immunol.* – 2022. – Vol. 19. – P. 1079–1101. DOI: 10.1038/s41423-022-00902-0
3. Lennicke C., Cochemé H. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function // *Mol Cell.* – 2021. – Vol. 81, № 18. – P. 3691–3707. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.018. PMID: 34547234.
4. Sies H., Jones D. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3. PMID: 32231263.
5. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001. Epub 2006 Aug 4. PMID: 16978905.
6. Jomova K., Raptova R., Alomar S. Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging // *Arch Toxicol.* – 2023. – Vol. 97, № 10. – P. 2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. PMID: 37597078; PMCID: PMC10475008.
7. Orrico F., Laurance S., Lopez A. et al. Oxidative stress in healthy and pathological red blood // *Cells. Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13, № 8. – P. 1262. DOI: 10.3390/biom13081262. PMID: 37627327; PMCID: PMC10452114.
8. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // *Биомедицинская химия.* – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 255–277.
9. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // *Успехи биологической химии.* 2014. – Т. 54. – С. 299–348.
10. Vázquez-Meza H., Vilchis-Landeros M. M., Vázquez-Carrada M. et al. Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies // *Antioxidants (Basel).* – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 834. DOI: 10.3390/antiox12040834. PMID: 37107209; PMCID: PMC10135322.
11. Bajic V. P., Van Neste C., Obradovic M. et al. Glutathione “Redox Homeostasis” and its relation to cardiovascular disease // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – 2019. – P. 5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181. PMID: 31210841; PMCID: PMC6532282.
12. Gaggini M., Sabatino L., Vassalle C. Conventional and innovative methods to assess oxidative stress biomarkers in the clinical cardiovascular setting // *Biotechniques.* – 2020. – Vol. 68, № 4. – P. 223–231. DOI: 10.2144/btn-2019-0138. PMID: 32066251.
13. Teixeira P., Napoleão P., Saldanha C. S-nitrosoglutathione efflux in the erythrocyte // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 397–404. DOI: 10.3233/CH-141855. PMID: 24958331.
14. Belcastro E., Wu W., Fries-Raeth I. et al. Oxidative stress enhances and modulates protein S-nitrosation in smooth muscle cells exposed to S-nitrosoglutathione // *Nitric Oxide.* – 2017. – Vol. 69. – P. 10–21. DOI: 10.1016/j.niox.2017.07.004. PMID: 28743484.
15. Fenk S., Melnikova E. V., Anashkina A. A. et al. Hemoglobin is an oxygen-dependent glutathione buffer adapting the intracellular reduced glutathione levels to oxygen availability // *Redox Biol.* – 2022. – Vol. 58. – P. 102535. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102535. PMID: 36413919; PMCID: PMC9679038.
16. McMahon T. J., Darrow C. C., Hoehn B. A., Zhu H. Generation and export of red blood cell ATP in health and disease // *Front Physiol.* – 2021. – Vol. 5, № 12. – P. 754638. DOI: 10.3389/fphys.2021.754638. PMID: 34803737; PMCID: PMC8602689.
17. Ochoa C. D., Wu R. F., Terada L. S. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease // *Mol Aspects Med.* – 2018. – Vol. 63. – P. 18–29. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.002. PMID: 29559224; PMCID: PMC6139279.
18. Griendling K. K., Camargo L. L., Rios F. J. et al. Oxidative stress and hypertension // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 993–1020. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318063. PMID: 33793335; PMCID: PMC8293920.
19. Chen Q., Wang Q., Zhu J. et al. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases // *Br J Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 8. – P. 1279–1292. DOI: 10.1111/bph.13828. PMID: 28430357; PMCID: PMC5867026
20. Izzo C., Vitillo P., Di Pietro P. et al. The Role of oxidative stress in cardiovascular aging and cardiovascular diseases // *Life (Basel).* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 60. DOI: 10.3390/life11010060. PMID: 33467601; PMCID: PMC7829951.
21. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – 2017. – P. 6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046. PMID: 28698768; PMCID: PMC5494111.
22. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial dysfunction // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 1983–1992. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
23. Моисеева О. М., Александрова Л. А., Емельянов И. В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // *Артериальная гипертензия.* – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 202–206.
24. Da Silva A. P., Marinho C., Gonçalves M. C. et al. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure // *Rev Port Cardiol.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 403–412.
25. Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Взаимосвязь дефицита фолатов, гиперомоцистеинемии и метаболизма глутатиона у больных артериальной гипертензией // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 656–664. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664.

26. Александрова Л. А., Субботина Т. Ф., Ионова Ж. И. и др. Ассоциация уровня фолиевой кислоты плазмы с показателями метаболизма глутатиона у больных гипертонической болезнью с коморбидными заболеваниями // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 1. – С. 67–75. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75.
27. Александрова Л. А., Миронова Ж. А., Филиппова Н. А., Трофимов В. А. Состояние системы глутатиона в эритроцитах у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 60–65. DOI: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65.
28. Garavaglia M. L., Giustarini D., Colombo G. et al. Blood thiol redox state in chronic kidney disease // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 5. – P. 2853. DOI: 10.3390/ijms23052853. PMID: 35269995; PMCID: PMC8911004.
29. Poulaniti K. P., Kaltsatou A., Mitrou G. I. et al. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: a systematic review // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 8598253. DOI: 10.1155/2016/8598253. PMID: 27563376; PMCID: PMC4987477.
30. Lim Y. J., Sidor N. A., Tonial N. C. et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets // *Toxins (Basel).* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 142. DOI: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.
31. Lash L. H. Renal membrane transport of glutathione in toxicology and disease // *Vet Pathol.* – 2011. – Vol. 48, №2. – P. 408–419. DOI: 10.1177/0300985810375811.
32. Александрова Л. А., Рейпольская Т. Ю., Субботина Т. Ф., Жлоба А. А. Особенности метаболизма глутатиона эритроцитов при хронической болезни почек на ранних стадиях в сочетании с гипертонической болезнью // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине / под ред. Л. Б. Гайновой, Н. В. Бакулиной. Ч. 1. – СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Минздрава России. – 2023. – С. 153–159.
33. Ravarotto V., Bertoldi G., Innico G. et al. The pivotal role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular-renal remodeling in kidney disease // *Antioxidants.* – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1041. DOI: 10.3390/antiox10071041.
34. Flohé L. The fairytale of the GSSG/GSH redox potential // *Biochim Biophys Acta.* – 2013. – Vol. 1830. – P. 3139–3142. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.020. PMID: 23127894.
35. Teskey G., Abraham R., Cao R. et al. Glutathione as a marker for human disease // *Adv. Clin. Chem.* – 2018. – Vol. 87. – P. 141–159. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
36. Poulaniti K. P., Karioti A., Kaltsatou A. et al. Evidence of blood and muscle redox status imbalance in experimentally induced renal insufficiency in a rabbit model // *Oxid Med Cell Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 821–928. DOI: 10.1155/2019/8219283. PMID: 31089418; PMCID: PMC6476063.
37. Kim J. S., Kwon W. Y., Suh G. J. et al. Plasma glutathione reductase activity and prognosis of septic shock // *J Surg Res.* – 2016. – Vol. 200, № 1. – P. 298–307. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.044. PMID: 26316444.
38. Myburgh C., Huisman H. W., Mels C. M. C. The relation of blood pressure and carotid intima-media thickness with the glutathione cycle in a young bi-ethnic population // *J Hum Hypertens.* – 2018. – Vol. 32, № 4. – P. 268–277. DOI: 10.1038/s41371-018-0044-3. PMID: 29531271.
39. Coppo L., Mishra P., Siefert N. et al. A substitution in the glutathione reductase lowers electron leakage and inflammation in modern humans // *Sci Adv.* – 2022. – Vol. 8, №1. – P. eabm1148. DOI: 10.1126/sciadv.abm1148.
40. Ukai T., Cheng C. P., Tachibana H. et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 750–755. DOI: 10.1161/01.cir.103.5.750.
41. Jobbagy A. E., Bourgonje A. R., Kieneker L. M. et al. Serum free thiols predict cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a prospective cohort study // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 130. DOI: 10.1186/s12916-020-01587-w. PMID: 32456645.
42. Myung S. K., Ju W., Cho B. et al. Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2013. – Vol. 346. – P. f10. DOI: 10.1136/bmj.f10. PMID: 23335472; PMCID: PMC3548618.
43. van der Pol A., van Gilst W. H., Voors A. A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 425–435. DOI: 10.1002/ehf.1320. PMID: 30338885; PMCID: PMC6607515.
44. Aimo A., Castiglione V., Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies // *Eur J Prev Cardiol.* – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 494–510. DOI: 10.1177/2047487319870344. PMID: 31412712.
45. Vitturi D. A., Salvatore S. R. et al. Electrophiles modulate glutathione reductase activity via alkylation and upregulation of glutathione biosynthesis // *Redox Biol.* – 2019. – Vol. 21. – P. 101050. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.008. PMID: 30654300.
46. Baliou S., Adamaki M., Ioannou P. et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review) // *Mol Med Rep.* – 2021. – Vol. 24, № 2. – P. 605. DOI: 10.3892/mmr.2021.12242.
47. Yyyn M. F., Ng L. L., Ng G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? // *Microvasc Res.* – 2018. – Vol. 119. – P. 7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.
48. Cobley J. N. 50 shades of oxidative stress: A state-specific cysteine redox pattern hypothesis // *Redox Biol.* – 2023. – Vol. 67. – P. 102936. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102936. PMID: 37875063; PMCID: PMC10618833.
49. Labarrere C. A., Kassab G. S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation // *Front Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – P. 1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816. PMID: 36386929; PMCID: PMC9664149.

REFERENCES

1. McCord J. M. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;5:351–357. DOI: 10.1016/0009-9120(93)90111-i. PMID: 8299205.
2. Morris G., Gevezova M., Sarafian V. et al. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19:1079–1101. DOI: 10.1038/s41423-022-00902-0.
3. Lennicke C., Cochemé H. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Mol Cell.* 2021;81(18):3691–3707. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.08.018. PMID: 34547234.
4. Sies H., Jones D. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(7):363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3. PMID: 32231263.
5. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human

- disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001. PMID: 16978905.
6. Jomova K., Raptova R., Alomar S. Y. et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023;97(10):2499–2574. DOI: 10.1007/s00204-023-03562-9. PMID: 37597078; PMCID: PMC10475008.
 7. Orrico F., Laurance S., Lopez A. et al. Oxidative stress in healthy and pathological red blood. *Cells. Biomolecules.* 2023;13(8):1262. DOI: 10.3390/biom13081262. PMID: 37627327; PMCID: PMC10452114.
 8. Kulinskiĭ V. I., Kolesnichenko L. S. Glutathione system. I. Synthesis, transport, glutathione transferases, glutathione peroxidases. *Biomed Khim.* 2009;55(3):255–77. (In Russ.). PMID: 19663001.
 9. Kalinina E. V., Chernov N. N., Novichkova M. D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Moscow).* 2014;79(13):1562–1583. (In Russ.). DOI: 10.1134/S0006297914130082.
 10. Vázquez-Meza H., Vilchis-Landeros M. M., Vázquez-Carrada M. et al. Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(4):834. DOI: 10.3390/antiox12040834. PMID: 37107209; PMCID: PMC10135322.
 11. Bajic V. P., Van Neste C., Obradovic M. et al. Glutathione “Redox Homeostasis” and its relation to cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:5028181. DOI: 10.1155/2019/5028181. PMID: 31210841; PMCID: PMC6532282.
 12. Gaggini M., Sabatino L., Vassalle C. Conventional and innovative methods to assess oxidative stress biomarkers in the clinical cardiovascular setting. *Biotechniques.* 2020;68(4):223–231. DOI: 10.2144/btn-2019-0138. PMID: 32066251.
 13. Teixeira P., Napoleão P., Saldanha C. S-nitrosoglutathione efflux in the erythrocyte. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;60(4):397–404. DOI: 10.3233/CH-141855. PMID: 24958331.
 14. Belcastro E., Wu W., Fries-Raeth I. et al. Oxidative stress enhances and modulates protein S-nitrosation in smooth muscle cells exposed to S-nitrosoglutathione. *Nitric Oxide.* 2017; 69:10–21. DOI: 10.1016/j.niox.2017.07.004. PMID: 28743484.
 15. Fenk S., Melnikova E. V., Anashkina A. A. et al. Hemoglobin is an oxygen-dependent glutathione buffer adapting the intracellular reduced glutathione levels to oxygen availability. *Redox Biol.* 2022;58:102535. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102535. PMID: 36413919; PMCID: PMC9679038.
 16. McMahon T. J., Darrow C. C., Hoehn B. A., Zhu H. Generation and Export of Red Blood Cell ATP in Health and Disease. *Front Physiol.* 2021;5(12):754638. DOI: 10.3389/fphys.2021.754638. PMID: 34803737; PMCID: PMC8602689.
 17. Ochoa C. D., Wu R. F., Terada L. S. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease. *Mol Aspects Med.* 2018;63:18–29. DOI: 10.1016/j.mam.2018.03.002. PMID: 29559224; PMCID: PMC6139279.
 18. Griendling K. K., Camargo L. L., Rios F. J. et al. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res.* 2021;128(7):993–1020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063. PMID: 33793335; PMCID: PMC8293920.
 19. Chen Q., Wang Q., Zhu J. et al. Reactive oxygen species: key regulators in vascular health and diseases. *Br J Pharmacol.* 2018;175(8):1279–1292. DOI: 10.1111/bph.13828. PMID: 28430357; PMCID: PMC5867026.
 20. Izzo C., Vitillo P., Di Pietro P. et al. The role of oxidative stress in cardiovascular aging and cardiovascular diseases. *Life (Basel).* 2021;11(1):60. DOI: 10.3390/life11010060. PMID: 33467601; PMCID: PMC7829951.
 21. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046. PMID: 28698768; PMCID: PMC5494111.
 22. Endemann D. H., Schiffrin E. L. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):1983–1992. DOI: 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA. PMID: 15284284.
 23. Moiseyeva O. M., Aleksandrova L. A., Yemelyanov I. V. et al. Role of nitric oxide and its metabolites in the regulation of vascular tone in hypertensive disease. *Arterial Hypertension.* 2003;9(6):202–206. (In Russ.).
 24. Da Silva A. P., Marinho C., Gonçalves M. C. et al. Decreased erythrocyte activity of methemoglobin and glutathione reductases may explain age-related high blood pressure. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(3):403–412. PMID: 20635565.
 25. Aleksandrova L. A., Subbotina T. F., Zhloba A. A. The relationship of folate deficiency, hyperhomocysteinemia and glutathione metabolism in hypertensive patients. *Arterial Hypertension.* 2020;26(6):656–664. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-6-656-664.
 26. Alexandrova L. A., Subbotina T. F., Ionova Zh. I. et al. Association of plasma folic acid levels with parameters of glutathione metabolism in hypertensive patients with comorbid diseases. *Arterial Hypertension.* 2022;28(1):67–75. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-67-75.
 27. Alexandrova L. A., Mironova J. A., Filippova N. A., Trjofimov V. I. Glutathione metabolism of erythrocytes in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2015;14(4):60–65. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2015-14-4-60-65.
 28. Garavaglia M. L., Giustarini D., Colombo G. et al. Blood thiol redox state in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2853. DOI: 10.3390/ijms23052853. PMID: 35269995; PMCID: PMC8911004.
 29. Poulantiti K. P., Kaltsatou A., Mitrou G. I. et al. Systemic redox imbalance in chronic kidney disease: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8598253. DOI: 10.1155/2016/8598253. PMID: 27563376; PMCID: PMC4987477.
 30. Lim Y. J., Sidor N. A., Tonial N. C. et al. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142. DOI: 10.3390/toxins13020142. PMID: 33668632; PMCID: PMC7917723.
 31. Lash L. H. Renal membrane transport of glutathione in toxicology and disease. *Vet Pathol.* 2011;48(2):408–419. DOI: 10.1177/0300985810375811.
 32. Alexandrova L. A., Reipolskaya T. Yu., Subbotina T. F., Zhloba A. A. Features of erythrocyte glutathione metabolism in chronic kidney disease in the early stages in combination with hypertension. *Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine / eds. by L. B. Gainova, N. V. Bakulina. Part 1. St. Petersburg: Publishing house of the North-Western State Medical University named after. I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia.* 2023;153–159. (In Russ.). ISBN 978-5-89588-450-8 Ч. 1 978-5-89588-451-5.
 33. Ravarotto V., Bertoldi G., Innico G. et al. The pivotal role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular-renal remodeling in kidney disease. *Antioxidants.* 2021;10(7):1041. DOI: 10.3390/antiox10071041.
 34. Flohé L. The fairytale of the GSSG/GSH redox potential. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(5):3139–3142. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.10.020. PMID: 23127894.

35. Teskey G., Abraham R., Cao R. et al. Glutathione as a marker for human disease. *Adv. Clin. Chem.* 2018;87:141–159. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.07.004.
36. Poulani K., Karioti A., Kaltsatou A. et al. Evidence of blood and muscle redox status imbalance in experimentally induced renal insufficiency in a rabbit model. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;821–928. DOI: 10.1155/2019/8219283. PMID: 31089418; PMCID: PMC6476063.
37. Kim J. S., Kwon W. Y., Suh G. J. et al. Plasma glutathione reductase activity and prognosis of septic shock. *J Surg Res.* 2016;200(1):298–307. DOI: 10.1016/j.jss.2015.07.044. PMID: 26316444.
38. Myburgh C., Huisman H. W., Mels C. M. C. The relation of blood pressure and carotid intima-media thickness with the glutathione cycle in a young bi-ethnic population. *J Hum Hypertens.* 2018;32(4):268–277. DOI: 10.1038/s41371-018-0044-3. PMID: 29531271.
39. Coppo L., Mishra P., Siefert N. et al. A substitution in the glutathione reductase lowers electron leakage and inflammation in modern humans. *Sci Adv.* 2022;8(1):eabm1148. DOI: 10.1126/sciadv.abm1148.
40. Ukai T., Cheng C. P., Tachibana H. et al. Allopurinol enhances the contractile response to dobutamine and exercise in dogs with pacing-induced heart failure. *Circulation.* 2001;103:750–755. DOI: 10.1161/01.cir.103.5.750.
41. Jobbagy A. E., Bourgonje A. R., Kieneker L. M. et al. Serum free thiols predict cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2020;18(1):130. DOI: 10.1186/s12916-020-01587-w. PMID: 32456645.
42. Myung S. K., Ju W., Cho B. et al. Korean Meta-Analysis Study Group. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;18:346:f10. DOI: 10.1136/bmj.f10. PMID: 23335472; PMCID: PMC3548618.
43. van der Pol A., van Gilst W. H., Voors A. A., van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):425–435. DOI: 10.1002/ejhf.1320. PMID: 30338885; PMCID: PMC6607515.
44. Aimo A., Castiglione V., Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(5):494–510. DOI: 10.1177/2047487319870344. PMID: 31412712.
45. Vitturi D. A., Salvatore S. R. et al. Electrophiles modulate glutathione reductase activity via alkylation and upregulation of glutathione biosynthesis. *Redox Biol.* 2019;21:101050. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.008. PMID: 30654300.
46. Baliou S., Adamaki M., Ioannou P. et al. Protective role of taurine against oxidative stress (Review). *Mol Med Rep.* 2021;24(2):605. DOI: 10.3892/mmr.2021.12242.
47. Yuyun M. F., Ng L. L., Ng G. A. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res.* 2018;119:7–12. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.03.012.
48. Cobley J. N. 50 shades of oxidative stress: A state-specific cysteine redox pattern hypothesis. *Redox Biol.* 2023;67:102936. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102936. PMID: 37875063; PMCID: PMC10618833.
49. Labarrere C. A., Kassab G. S. Glutathione: A Samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation. *Front Nutr.* 2022;9:1007816. DOI: 10.3389/fnut.2022.1007816. PMID: 36386929; PMCID: PMC9664149.

Информация об авторе

Александрова Людмила Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, отдел биохимии НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5962-7105.

Information about author

Aleksandrova Liudmila A., Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, Department of Biochemistry of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5962-7105.



© Коллектив авторов, 2024

УДК 618.19-006.6-085.28-076-092

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43>

Н. С. Амиров*, А. С. Артемьева, П. В. Криворотько, В. В. Мортада, В. О. Смирнова, А. С. Емельянов, Р. С. Песоцкий, С. С. Ерещенко, Е. К. Жильцова, Т. Т. Табагуа, Я. И. Бондарчук, Д. А. Еналдиева, Д. Г. Ульрих, В. Ф. Семиглазов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА, ПОЛУЧЕННОГО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВАКУУМ-АССИСТИРОВАННОЙ БИОПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 31.01.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли в молочной железе показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода определения pCR. Существенным недостатком ВАБ является фрагментирование полученного материала и отсутствие методики определения общепризнанных предиктивных и прогностических показателей.

Цель — представить описание накопленного опыта гистологического исследования препаратов, полученных с помощью ВАБ, у пациентов с диагнозом рака молочной железы после неоадъювантной системной терапии.

Методы и материалы. В одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование включались пациенты с унифокальным РМЖ (cT1 – 2N0 – 1M0). Пациентам, достигшим полного клинического ответа (cCR), выполнялась ВАБ. По результатам гистологического исследования пациентам без признаков резидуальной опухоли (pCR, ypT0N0) дальнейшее оперативное вмешательство не проводилось. При выявлении резидуальных опухолевых клеток (ypTisN0-1, ypT1-2N0-1) выполнялось стандартное оперативное вмешательство на молочной железе.

Результаты. В анализ включены 35 пациентов со средним возрастом 48,3 (31 – 67) года. Исследование образцов ВАБ показало, что у 11 (31,4 %) пациенток была резидуальная опухоль, а у 24 (68,6 %) пациенток опухолевые клетки не были обнаружены (ypT0N0). По системе Miller – Payne у 28 пациенток отмечался полный патоморфологический ответ, который соответствует Miller – Payne = 5 и патологической стадии ypT0/ypTis (24 пациентки ypT0N0, 3 пациентки ypTisN0 и 1 пациентка ypT0N1). У 3 пациенток с резидуальной инвазивной опухолью опухолевый ответ по шкале Miller – Payne соответствовал 3 степени. Наблюдалась статистически значимая корреляция между наличием опухолевых клеток во внешнем контуре после ВАБ и наличием опухолевых клеток в материале после стандартного хирургического вмешательства ($X^2 p = 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,048$). Между статусом гормональных рецепторов и степенью опухолевого ответа наблюдалась статистически значимая корреляция при оценке с использованием критерия Пирсона ($p = 0,046$). Наименьшая дискордантность между данными контрольного обследования и данными гистологического заключения наблюдалась при интерпретации результатов маммолимфосцинтиграфии (25 %) и в случае, если в 3 из 3 исследований описывался полный клинический регресс (16,7 %).

Выводы. Используемый в исследовании метод оценки гистологического материала позволяет получить предиктивную и прогностическую информацию, необходимую для определения дальнейшей тактики лечения пациентов в соответствии с современными стандартами. Необходимо проведение более крупных исследований в этой сфере для ответа на вопрос о возможности внедрения данного метода в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: рак молочной железы, вакуум-ассистированная биопсия, хирургическое лечение рака молочной железы, вакуум-аспирационная биопсия, ВАБ

Для цитирования: Амиров Н. С., Артемьева А. С., Криворотько П. В., Мортада В. В., Смирнова В. О., Емельянов А. С., Песоцкий Р. С., Ерещенко С. С., Жильцова Е. К., Табагуа Т. Т., Бондарчук Я. И., Еналдиева Д. А., Ульрих Д. Г., Семиглазов В. Ф. Патоморфологическое исследование материала, полученного при использовании вакуум-ассистированной биопсии у пациентов с диагнозом рак молочной железы после неоадъювантной системной терапии. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):28 – 43. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43>.

* **Автор для связи:** Николай Сергеевич Амиров, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: amirovn17@gmail.com.

Nikolay S. Amirov*, Anna S. Artemyeva, Petr V. Krivorotko, Viktoriia V. Mortada, Viktoria O. Smirnova, Alexander S. Emelyanov, Roman S. Pesotskiy, Sergey S. Yerechshenko, Elena K. Zhiltsova, Tengiz T. Tabagua, Yana I. Bondarchuk, Diana A. Enaldieva, Daria G. Ulrikh, Vladimir F. Semiglazov

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF SPECIMEN AFTER VACUUM-ASSISTED BIOPSY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT SYSTEMIC THERAPY

Received 31.01.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Vacuum-assisted biopsy (VAB) of the tumor bed in the breast has shown promising results as a minimally invasive method for determining pCR. A significant disadvantage of VAB is the fragmentation of the obtained material and the lack of methods for determining generally accepted predictive and prognostic factors.

The **objective** was to provide a description of the accumulated experience of histological examination of specimens obtained using VAB in patients with breast cancer after neoadjuvant systemic therapy.

Methods and materials. A single-center, prospective, non-randomized study included patients with unifocal breast cancer (cT1 – 2N0 – 1M0). Patients who achieved a complete clinical response (cCR) underwent VAB. Based on the results of histological examination, patients without signs of residual tumor (pCR, ypT0N0) did not undergo further surgical intervention. When residual tumor cells (ypTisN0-1, ypT1-2N0-1) were detected, standard breast surgery was performed.

Results. 35 patients with a mean age of 48.3 (31 – 67) years were included in the analysis. The examination of VAB samples showed that 11 (31.4 %) patients had a residual tumor, and in 24 (68.6 %) patients, no tumor cells were detected (ypT0N0). According to the Miller-Payne system, 28 patients had a complete pathological response, which corresponds to Miller-Payne = 5 and pathological stage ypT0/ypTis (24 patients ypT0N0, 3 patients ypTisN0 and 1 patient ypT0N1). In 3 patients with residual invasive tumor, the tumor response according to the Miller-Payne scale corresponded to grade 3. There was a statistically significant correlation between presence of residual tumor cells in the outer counter after VAB and presence of residual tumor cells in the postoperative histology after standard surgery ($X^2 p = 0.01$, Fisher exact test $p = 0.048$). In addition, there was a statistically significant correlation between hormone receptor status and the degree of tumor response when evaluated using the Pearson criterion ($p = 0.046$). We observed the smallest discordance between the data of the control examination and the data of the histological conclusion when interpreting the results of mammolymphoscintigraphy (25 %) and if 3 out of 3 studies described a complete clinical regression (16.7%).

Conclusions. The method used to evaluate histological material allows to obtain predictive and prognostic information necessary to clarify further treatment tactics in accordance with modern standards. It is necessary to conduct more large-scale studies in this area to answer the question if this method can be used in routine clinical practice.

Keywords: breast cancer, vacuum-assisted biopsy, breast cancer surgery, vacuum-aspiration biopsy, VAB

For citation: Amirov N. S., Artemyeva A. S., Krivorotko P. V., Mortada V. V., Smirnova V. O., Emelyanov A. S., Pesotskiy R. S., Yerechshenko S. S., Zhiltsova E. K., Tabagua T. T., Bondarchuk Ya. I., Enaldieva D. A., Ulrikh D. G., Semiglazov V. F. Pathomorphological examination of specimen after vacuum-assisted biopsy in patients with breast cancer after neoadjuvant systemic therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):28 – 43. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-28-43>.

* **Corresponding author:** Nikolay S. Amirov, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, 68, Leningradsкая str., Saint Petersburg, village Pesochiny, 197758, Russia. E-mail: amirovn17@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Золотым стандартом дифференциальной диагностики и способом постановки диагноза рака молочной железы (РМЖ) является гистологическое исследование, проводимое на материале, полученном при помощи того или иного способа биопсии. Хорошо известны преимущества использования чрескожных методик выполнения биопсии в сравнении с открытыми хирургическими вмешательствами в дифференциально-диагностических целях [1]. Выполнение биопсии при постановке диагноза позволяет получить необходимую информацию для принятия клинических решений и планирования дальнейшего лечения, снижает потребность в нескольких хирургических вмешательствах и, соответственно, является экономически более целесообразным подходом.

Послеоперационное гистологическое исследование обладает не менее важной ролью при лече-

нии РМЖ, поскольку служит основой для адаптации адъювантного или постнеоадъювантного системного и локорегионарного лечения, что, в свою очередь, приводит к эскалации лечения у тех, кто не отвечает на неоадъювантную системную терапию (НСТ), и к деэскалации у пациентов, отвечающих на терапию [2]. Идеальным исходом после НСТ является полный патоморфологический ответ (pCR), который ассоциирован с более благоприятным прогнозом [3].

В настоящее время существует точка зрения, согласно которой выполнение хирургического вмешательства при достижении pCR носит диагностический, а не лечебный характер и не влияет на онкологические исходы пациентов. Следовательно, предпринимаются попытки отказаться от выполнения стандартного хирургического вмешательства [4 – 7]. Однако для точной идентификации кандидатов на деэскалацию необходимы более



Рис. 1. Интраоперационная рентгенография целой кассеты с материалом, полученным методом ВАБ. Красной стрелкой обозначена рентгеноконтрастная метка, установленная в опухоль до начала НСТ. Рентгенография выполнена на аппарате Faxitron BioVision

Fig. 1. Intraoperative X-ray radiography of the whole cassette with the material obtained by the VAB method. The red arrow indicates the radiopaque mark installed in the tumor before the start of HCT. The X-ray radiography was performed on the Faxitron BioVision device

точные предикторы pCR [8]. Вакуум-ассистированная биопсия (ВАБ) ложа опухоли в молочной железе показала многообещающие результаты в качестве малоинвазивного метода определения pCR [9–16]. Существенным недостатком ВАБ является фрагментирование полученного материала и отсутствие методики определения таких общепризнанных предиктивных и прогностических показателей, как стадия урTN и степень опухолевого ответа по шкале RCB, используемых в мировой клинической практике для определения дальнейшей тактики лечения.

В условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова проводится клиническое исследование по отказу от хирургического вмешательства при подтверждении pCR с использованием ВАБ. Промежуточные результаты исследования были опубликованы ранее [17]. В этой работе мы предоставим описание накопленного опыта гистологического исследования препаратов, полученных с помощью ВАБ у пациентов с диагнозом рака молочной железы после неоадьювантной системной терапии.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Дизайн исследования и пациенты. С августа 2020 г. по ноябрь 2023 г. в одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование были включены 47 пациентов с унифокальным РМЖ (сT1–2N0–1M0) без внутрипротокового компонента по данным трепан-биопсии.

Всем пациентам выполнялась маркировка первичного очага и метастатически пораженных лимфоузлов с помощью рентгеноконтрастных меток. Пациентам с ТНРМЖ в неоадьювантном режиме проводилась химиотерапия по схеме АС (Доксорубин, Циклофосфамид) с последующим переходом на химиотерапию по схеме TCarb (Паклитаксел, Карбоплатин). Пациентам с HER2-позитивным биологическим подтипом проводилась двойная анти-HER2 таргетная терапия (Трастузумаб, Пер-

тузумаб) в комбинации с химиотерапией. При первичной диагностике и после НСТ всем пациентам выполнялись УЗИ молочных желез, маммография и маммолимфосцинтиграфия. Пациентам, достигшим полного клинического ответа (сCR), выполнялась ВАБ. С помощью иглы для ВАБ размером 7G под УЗ-навигацией проводился забор 6–12 образцов тканей в первую кассету. Полученный материал маркировался как «внутренний контур». Затем кассета заменялась и проводился повторный забор 6–12 образцов тканей. Повторно полученный материал маркировался как «внешний контур». С целью подтверждения удаления рентгеноконтрастной метки, установленной до НСТ, проводилось интраоперационное рентгенологическое исследование полученного материала (рис. 1). Затем в область проведения ВАБ помещались метки для проведения в последующем лучевой терапии. На последнем этапе пациентам выполнялась биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ), таргетная аксиллярная диссекция (ТАД) или их комбинация. Весь полученный материал отправлялся на плановое гистологическое исследование, детали которого описаны ниже.

По результатам гистологического исследования пациентам без гистологических признаков резидуальной опухоли (pCR, урT0N0) дальнейшее оперативное вмешательство не проводилось. При выявлении резидуальных опухолевых клеток (урTisN0-1, урT1-2N0-1) выполнялось стандартное оперативное вмешательство на молочной железе. Все пациентки в дальнейшем получали лечение в соответствии со стандартами на момент принятия решения.

Все пациентки предоставили письменное информированное согласие на участие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова и зарегистрировано на clinicaltrials.gov с идентификатором NCT04293796.

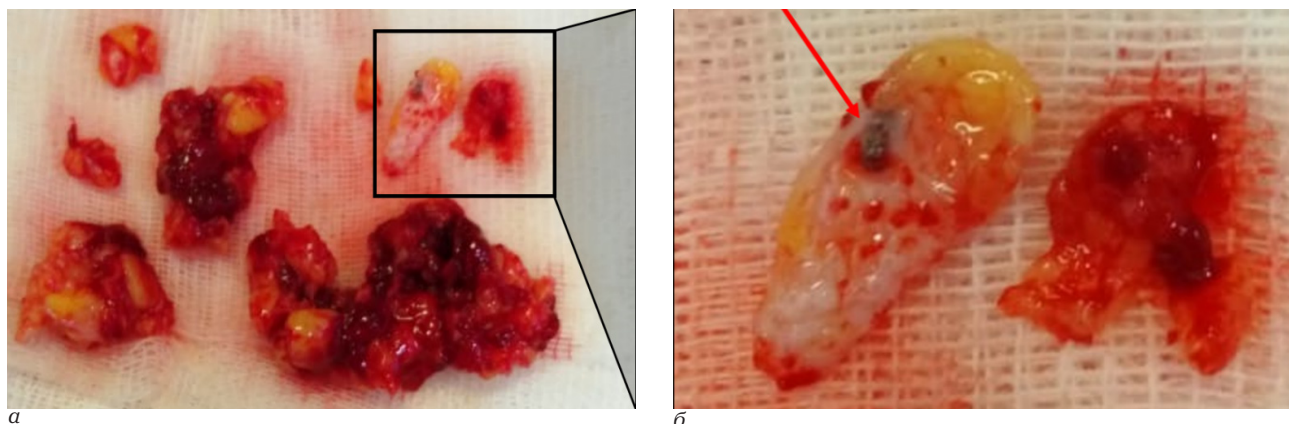


Рис. 2. Фотография материала, полученного с помощью ВАБ, извлеченного из резервуара для сбора материала и помещенного на салфетку: *а* – фотография материала, маркированного как «внутренний контур». Часть фрагментов «склеена» друг с другом за счет свернувшейся крови; *б* – увеличенная часть фотографии с тканевым образцом, на котором красной стрелкой отмечена макроскопически определяемая рентгеноконтрастная метка

Fig. 2. Photograph of the material obtained using the VAB, extracted from the material collection tank and placed on a wipe: *a* – photograph of the material marked as an «inner contour». Some of the fragments are «glued» to each other due to clotted blood; *б* – the enlarged part of the photograph with a tissue sample, on which a macroscopically determined radiopaque mark is marked with the red arrow

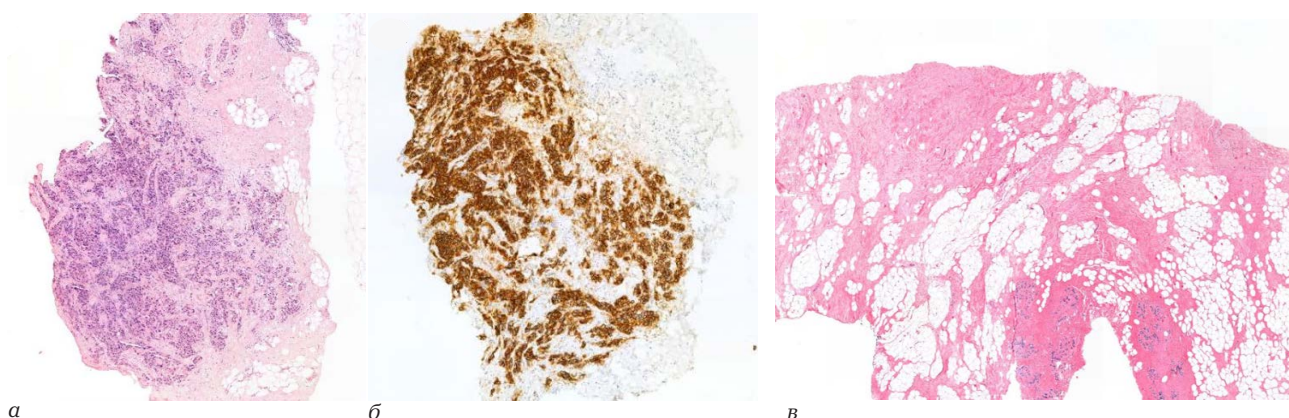


Рис. 3. Микроскопическая картина резидуальной инвазивной опухоли молочной железы в материале после ВАБ (H&E, увеличение $\times 10$) (*а*); микроскопическая картина той же резидуальной инвазивной опухоли молочной железы при иммуногистохимическом окрашивании с HER2-антителом (ИГХ реакция на HER2-рецептор, увеличение $\times 10$) (*б*); микроскопическая картина фрагмента остаточного ложа опухоли в материале после ВАБ без опухолевых клеток (H&E, увеличение $\times 10$) (*в*)

Fig. 3. Microscopic picture of a residual invasive breast tumor in the material after VAB (H&E, magnification $\times 10$) (*a*); microscopic picture of the same residual invasive breast tumor during immunohistochemical staining with HER2-antibody (IHC reaction to HER2-receptor, magnification $\times 10$) (*б*); microscopic picture of the fragment of the residual tumor bed in the material after VAB without tumor cells (h&E, magnification $\times 10$) (*в*)

Алгоритм гистологического исследования. Гистологическое исследование материала проводилось с использованием стандартов, применяемых при использовании ВАБ в качестве диагностической процедуры у пациентов с подозрением на РМЖ [18]. Материал подвергался рутинной методике патоморфологического исследования в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. N 179н [19]. Отдельные этапы патоморфологического исследования представлены на рис. 2, 3.

Алгоритм проведения патоморфологического исследования, который использовался в исследовании:

1) макроскопическое изучение операционного материала проводил врач-патологоанатом. При оформлении макроописания врач производил со-

ответствующие записи. Если весь материал после ВАБ (фрагментированный на отдельные тканевые образцы) имел сходные характеристики, то препарат описывался единым блоком отдельно для «внешнего контура» и «внутреннего контура» с указанием общего размера, характера, консистенции и цвета препарата. В случае если в препарате присутствовал какой-либо отдельный фрагмент, отличающийся по характеристикам от остальных тканей, выполняли его подробное описание. Фиксировали наличие или отсутствие видимого макроскопически рентгеноконтрастного маркера. Отдельно описывали лимфатические узлы: их количество, размеры, макроскопически видимые изменения и наличие видимого экстранодального распространения;

2) врач-патологоанатом выполнял вырезку, которая включала в себя распределение всех

тканевых образцов по гистологическим кассетам и помещение их в фиксирующий раствор. В случае, если во время раскладки по кассетам в одну кассету помещались фрагменты и «внутреннего», и «внешнего контура», врач производил окраску фрагментов ткани из флакона с маркировкой «внешний контур» гистологической краской одного цвета, другим цветом — материал из флакона с маркировкой «внутренний контур», с фиксацией фрагментов с помощью биопсийных прокладок при необходимости. Распределение полученного материала на контуры выполняли с целью подвергнуть опухолевое ложе гистологическому исследованию зонально, распределив материал на центральную часть ложа (внутренний контур) и периферическую (внешний контур);

3) далее выполнялась лабораторная обработка материала, которая осуществлялась медицинским работником со средним медицинским образованием и включала в себя следующие процессы: окончательная фиксация, декальцинация (в случае наличия в материале очагов кальцификации), проводка (обезвоживание и пропитывание парафином), заливка в парафин с изготовлением парафиновых блоков, микротомия (изготовление парафиновых срезов, монтирование их на предметные стекла и высушивание), окраска (постановка реакции, определение) парафиновых срезов на предметном стекле, заключение их под покровное стекло и высушивание микропрепаратов, сортировка микропрепаратов;

4) микроскопическое изучение операционного материала (далее — микроскопия) проводилось врачом-патологоанатомом. При микроскопическом исследовании описывалась каждая группа фрагментов молочной железы с обязательной оценкой наличия или отсутствия признаков «опухолевого ложа», а также присутствия опухолевых клеток;

5) гистологическое заключение включало следующие пункты:

а) наличие или отсутствие опухолевых клеток отдельно в материале с маркировкой «внешний контур» и «внутренний контур»;

б) при отсутствии опухолевых клеток и фокусов внутрипротоковой карциномы в ткани железы использовалась формулировка: «отсутствие инвазивной опухоли и внутрипротоковой карциномы *in situ* в пределах материала после вакуум-аспирационной биопсии с учетом клинко-лучевых данных может соответствовать полному регрессу опухоли (pCR, ypT0N0)»;

в) при наличии фокусов внутрипротоковой карциномы (DCIS) в ткани железы: «фокусы внутрипротоковой карциномы *in situ* в пределах материала после вакуум-аспирационной биопсии с учетом клинко-лучевых данных может соответствовать полному регрессу опухоли (pCR, ypTisN0)»;

г) при наличии инвазивной опухоли в материале ВАБ:

— указывался наибольший непрерывный фокус инвазивной опухоли для определения стадии в категории ypT по классификации TNM в случаях, когда во фрагмент попали оба края «опухолевого ложа», использовалась фраза «с учетом клинко-лучевых данных может соответствовать стадии ypT1-2»;

— указывалось наличие или отсутствие компонента DCIS, при его наличии указывался %, который составляет DCIS от резидуальной опухоли;

— оценивалась степень регресса опухоли по классификации Miller — Payne, которая основана на сравнении первичной опухоли по трепан-биоптату до начала лечения с резидуальной опухолью, с целью оценки снижения клеточности опухоли; отсутствие инвазивных опухолевых клеток в присланном материале соответствует полному патоморфологическому ответу (Miller — Payne — V, что соответствует pCR);

— выполнялось иммуногистохимическое исследование с целью определения биологического подтипа опухоли; определение ER, PR, HER2, Ki67; при необходимости (HER2 = 2+) — выполнялось FISH исследование с целью определения амплификации гена HER2.

Статистический анализ. Результаты ранее проведенных исследований продемонстрировали, что примерно у 60 % пациентов с трижды негативным и HER2-положительным раком молочной железы наблюдают полный патоморфологический ответ после неoadъювантной системной терапии. В анализ были включены 35 пациенток с полным клиническим ответом на НСТ, которым была проведена процедура ВАБ для подтверждения полного патоморфологического ответа. Полный патоморфологический ответ, при котором в дальнейшем не выполнялось стандартное хирургическое вмешательство, определялся как отсутствие инвазивных резидуальных опухолевых клеток и отсутствие резидуальных опухолевых клеток *in situ* (pCR, ypT0N0).

Для сравнения непрерывных переменных между различными группами пациентов использовали или t-критерий Стьюдента, или критерий Вилкоксона и ANOVA, или критерий Краскела — Уоллиса. Критерий χ^2 или точный критерий Фишера применяли для оценки связи между двумя категориальными переменными. Анализируемая популяция включала всех пациентов, вошедших в исследование или получавших лечение в соответствии с протоколом. Апостериорные анализы представляли собой анализ статуса гормональных рецепторов, статуса лимфоузлов, сравнения рентгенологического полного ответа со статусом полного патоморфологического ответа молочной железы после неoadъювантной системной терапии. Статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$. Для всех анализов использовали SPSS версии 23.0.

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики пациентов

Table 1

Clinical and morphological characteristics of patients

Характеристика	Значение	
Размер опухоли, мм	22,05 (13 – 38)	
Клиническая стадия	I	15 (42,9 %)
	IIA	15 (42,9 %)
	IIB	4 (11,4 %)
	IIIA	1 (2,9 %)
cT	cT1	17 (48,6 %)
	cT2	18 (51,4 %)
cN	cN0	28 (80,0 %)
	cN1	6 (17,1 %)
	cN2	1 (2,9 %)
Grade (G)	G2	16 (45,7 %)
	G3	19 (54,3 %)
Биологический подтип	HER2 – /HR –	14 (40,0 %)
	HER2 + /HR +	14 (40,0 %)
	HER2 + /HR –	6 (17,1 %)
	HER2 – /HR +	1 (2,9 %)
Статус гормональных рецепторов	HR –	20 (57,1 %)
	HR +	15 (42,9 %)
Статус рецепторов HER2	HER2 –	15 (42,9 %)
	HER2 +	20 (57,1 %)
Ki67	≤20 %	2 (5,7 %)
	21 – 40 %	14 (40,0 %)
	41 – 100 %	19 (54,3 %)
Общий клинический ответ опухоли	Частичный регресс	5 (14,3 %)
	Полный регресс	30 (85,7 %)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В период с июня 2020 г. по ноябрь 2023 г. в исследование включено 47 пациентов: 7 (14,9 %) пациентов исключены из-за недостаточного ответа на системное лечение, 5 (10,6 %) пациентов получают НСТ на момент среза данных. 35 (74,5 %) пациентов (все женщины со средним возрастом на момент постановки диагноза 48,3 (31 – 67) года) включены в анализ, и им была выполнена ВАБ под визуальным контролем. Дата среза данных – 29.11.2023 г. Исходные характеристики пациентов приведены в табл. 1.

Средний начальный размер опухоли составлял 22,05 (13 – 38) мм. У 7 (20 %) пациенток исходно были обнаружены метастазы в подмышечных лимфатических узлах, подтвержденные пункционной биопсией. У 20 (57,1 %) пациенток был HER2-позитивный рак молочной железы, а у 15 (40 %) был трижды негативный рак молочной железы, у 1 был люминальный В рак молочной железы (2,9 %).

Исследование образцов ВАБ показало, что у 11 (31,4 %) пациенток была резидуальная опухоль, а у 24 (68,6 %) пациенток достигнут полный патоморфологический регресс (урT0N0). Данные патоморфологического исследования приведены в табл. 2.

Средний размер резидуальной инвазивной опухоли в молочной железе составил 6,42 (2 – 12) мм. Среди 11 пациентов с резидуальной опухолью по результатам ВАБ у 3 пациентов выявлены только структуры DCIS в молочной железе (урTisN0), у 7 пациентов выявлены клетки инвазивной опухоли в молочной железе (урT1a-1cN0), у 1 пациентки клетки опухоли выявлены только в лимфатическом узле (урT0N1a). У последней пациентки по результатам послеоперационного иммуногистохимического исследования зарегистрировано снижение Ki67 с 40 % до НСТ до 5 % после НСТ и, соответственно, изменение суррогатного подтипа опухоли с люминального В на люминальный А на фоне проведенной химиотерапии. У остальных пациентов с инвазивным резидуальным РМЖ не наблюдалось изменение опухолевого подтипа.

Таблица 2

Результаты патоморфологического исследования материала после ВАБ

Table 2

Results of the pathomorphological examination of the material after VAB

Результаты после ВАБ молочной железы	Опухолевые клетки отсутствуют	25 (71,4 %)
	Инвазивные клетки	7 (20,0 %)
	Только <i>in situ</i>	3 (8,6 %)
Средний объем препарата после ВАБ, см ³	7,67 (95 % ДИ; 3,86 – 11,47)	
Средний размер резидуальной инвазивной опухоли	6, 42 (2 – 12)	
ypT	0	25 (71,4 %)
	1a	5 (14,3 %)
	1b	1 (2,9 %)
	1c	1 (2,9 %)
	is	3 (8,6 %)
ypN	ypN0	33 (94,3 %)
	ypN1	2 (5,7 %)
Miller-Payne	3,0	3 (9,7 %)
	5,0	28 (90,3 %)

В 6 случаях резидуальная опухоль в молочной железе была обнаружена только в удаленном материале, маркированном как внутренний контур, в 1 случаях только в материале, маркированном как внешний контур, в 3 случаях и во внутреннем, и во внешнем контуре. У пациентов с опухолевыми клетками во внешнем контуре в 4 из 4 случаев также были обнаружены резидуальные опухолевые клетки после стандартного хирургического вмешательства ($\chi^2 p = 0,01$, точный критерий Фишера $p = 0,048$). У пациентов с опухолевыми клетками во внутреннем контуре только в 4 из 9 случаев также были обнаружены резидуальные опухолевые клетки после стандартного хирургического вмешательства. Данные приведены в табл. 3.

У 6 из 7 пациентов с изначально метастатическим поражением подмышечных лимфоузлов по результатам гистологического заключения не было обнаружено опухолевых клеток в лимфоузлах. У одной пациентки без признаков метастатического поражения лимфоузлов до НСТ по результатам гистологического исследования обнаружен метастаз в лимфатическом узле совместно с резидуальной опухолью в молочной железе.

У 31 из 35 пациенток был доступен гистологический материал первичной биопсии до начала лечения и им была проведена оценка степени опухолевого ответа по системе Miller – Payne. Из них у 28 пациентов отмечался полный патоморфологический ответ, который соответствует Miller – Payne = 5 и патологической стадии ypT0/ypTis (24 пациентки ypT0N0, 3 пациентки ypTisN0 и 1 пациентка ypT0N1). У 3 пациентов с резидуальной инвазивной опухолью опухолевый ответ по шкале Miller – Payne соответствовал 3 степе-

ни. Между статусом гормональных рецепторов и степенью опухолевого ответа наблюдается статистически значимая корреляция при оценке с использованием критерия Пирсона ($p = 0,046$).

В апостериорном анализе результатов не обнаружено статистически значимых различий в частоте полного патоморфологического ответа (ypT0N0) в зависимости от биологического подтипа. Частота pCR при ТНРМЖ и при HER2+ РМЖ составила 78,6 % и 65 % соответственно.

Наименьшая дискордантность между данными контрольного обследования (УЗИ, ММГ, маммолимфосцинтиграфия) и данными гистологического заключения по результатам ВАБ наблюдалась при интерпретации результатов маммолимфосцинтиграфии и составила 25 %. При УЗИ этот показатель составил 35,5 %, а при маммографии 39,4 %. Наименьшая дискордантность также наблюдалась, если в 3 из 3 выполненных исследований описывался полный клинический регресс (16,7 %). Если полный регресс описывался только в 2 из 3 исследований, дискордантность составила 22,2 %, а если только в 1 из 3 исследований – 27,3 %.

Первые попытки деэскалировать объем хирургического вмешательства на молочной железе были предприняты более 20 лет назад [21]. В ретроспективных исследованиях было показано, что у пациентов с полным клиническим ответом на НСТ, которым не проводилось хирургическое вмешательство и у пациентов с pCR после НСТ и хирургического вмешательства не различаются показатели общей выживаемости [22, 23] Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что наиболее подходящей группой пациентов для деэскалации хирургического лечения являются па-

Таблица 3

Обнаружение опухолевых клеток во внешнем и внутреннем контурах в соответствии с принципом зональности и сравнение с результатами послеоперационной гистологии после стандартного хирургического вмешательства

Table 3

Detection of tumor cells in the external and internal contours in accordance with the principle of zonality and comparison with results of postoperative histology after standard surgical intervention

		Опухолевые клетки после повторной операции		P value	
		нет	есть	X ²	Fisher exact test
Резидуальная опухоль	Во внешнем контуре (n = 4)	0	4	0,01	0,048
	Во внутреннем контуре (n = 9)	9	4	0,292	1,0
	В обоих контурах	0	3	0,038	0,167

циенты с наилучшим ответом на НСТ. Наибольшая частота pCR наблюдается у пациентов с ТНPMЖ и HER2 + PMЖ, а, следовательно, биологический подтип PMЖ является одним из ключевых критериев для отбора пациентов в исследования по деэскалации хирургии [3, 24, 25].

Основным ограничением является отсутствие альтернативного метода подтверждения pCR вместо послеоперационного гистологического исследования. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что визуализирующие методы обследования не способны с достаточной точностью прогнозировать достижение pCR [8].

Изучение биопсийных методик в качестве метода подтверждения pCR впервые описано в работе J. Neil et al. в 2015 г. [12]. В проспективный многоцентровой совмещенный анализ были включены 164 пациента, которым выполнялась трепан-биопсия или ВАБ после НСТ, но до хирургического вмешательства. Негативное предиктивное значение (NPV) во всей когорте составило 71,3 % [95 % ДИ: 63,3 %; 79,3 %], а частота ложноотрицательных результатов (FNR) 49,3 % [95 % ДИ: (40,4 %; 58,2 %)]. В подгруппе пациентов, которым выполнялась ВАБ под маммографическим контролем, не было зарегистрировано ложноотрицательных результатов [0 из 16 случаев; NPV 100 %; FNR 0 %], а в подгруппе трепан-биопсии наблюдалось 28 ложноотрицательных заключений из 116 случаев [NPV 70,2 %; FNR 60,9 %].

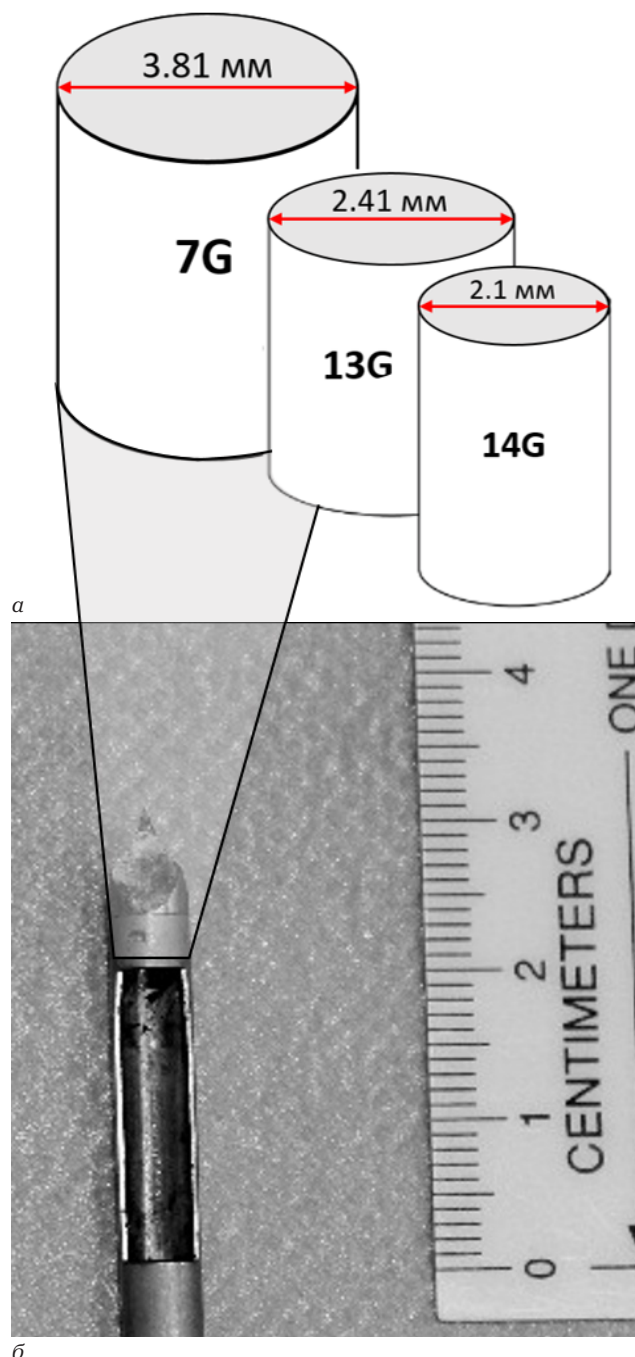
В 2019 г. на международной конференции San Antonio Breast Cancer Symposium J. Neil et al. представили результаты анализа исследования ВАБ для подтверждения pCR среди 208 пациентов с PMЖ [15]. В эксплораторном анализе было показано, что при выполнении ВАБ с наибольшей по диаметру иглой размером 7G не было зарегистрировано ни одного ложноотрицательного результата.

В 2020 г. М. К. Tasoulis et al. [26] опубликовали результаты многоцентрового исследования, в котором анализировались данные 166 пациентов с PMЖ, которые получали НСТ с последующей биопсией под УЗ-контролем перед операцией. 143 пациентам была выполнена ВАБ, еще 23 па-

циентам — трепан-биопсия. Средний (диапазон) калибр иглы составлял 10 (7–14), а среднее (диапазон) количество образцов составляло 6 (2–18). Подгрупповой анализ пациентов с полным/частичным клиническим ответом и остаточной опухолью при визуализации размером 2 см или меньше с использованием не менее 6 образцов ВАБ (76, или 45,8 %) продемонстрировал ложноотрицательный результат в 3,2 % (95 % ДИ, 0,1 % — 16,7 %), и общую точность — 89,5 % (95 % ДИ, 80,3–95,3 %). Этот крупный многоцентровой анализ объединенных данных предполагает, что стандартизованный протокол, использующий вакуум-ассистированную биопсию с навигацией при ложе остаточной опухоли размером 2 см или меньше, с 6 или более репрезентативными образцами, позволяет надежно прогнозировать остаточное заболевание.

Репрезентативность биоптата определяется качеством и количеством полученного опухолевого материала [27]. Качество отдельно взятого образца ткани должно быть оптимальным для того, чтобы обеспечить достаточную корреляцию между данными диагностических методов исследования и гистологическим заключением. Недостаточный забор ткани из клинически значимых образований и фрагментирование материала может привести к получению ложноотрицательных результатов. Согласно работе P. de Richter и J. Паскуа от 2013 г., недостаточный забор ткани для оценки биомаркеров наблюдается при 4 из 5 протестированных локализациях опухолей [28]. Большинство тканевых образцов с недостаточным количеством материала наблюдалось при выполнении трепан-биопсии (67 %) и при выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии (22 %).

Количество полученного материала в отдельно взятом тканевом образце должно быть достаточным для выполнения основных иммуногистохимических тестов (ER, PR, HER2, Ki67), а также для выполнения таких вспомогательных тестов, как CK5/6, CK7, S100, GATA3, p63, SMMS1, E-cadherin, MCK (AE1/AE3) и др. Для выполнения каждого иммуногистохимического теста требуется срез ткани с парафинового блока толщиной как минимум 4



б

Рис. 4. Схематическое изображение биопсийных игл разного размера с отображением внутреннего диаметра каждой из них (адаптировано из технической документации к устройству Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System [27]) (а); фотография биопсийной иглы размером 7G EnCor Enspire, которая использовалась в этом исследовании (адаптировано из Н. Preibsch et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? Acta Radiol. 2015 [20]) (б)

Fig. 4. Schematic representation of biopsy needles of different sizes with a display of the inner diameter of each of them (adapted from the technical documentation for the Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System [27]) (a); the photo of the 7G EnCor Enspire biopsy needle used in this study (adapted from Preibsch H et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? Acta Radiol. 2015 [20]) (b)

микрона. Для верной интерпретации при инвазивном раке молочной железы требуется участок непрерывной опухоли размером не менее 1 мм. Один 2 мм³ образец опухолевой ткани, полученный при помощи трепан-биопсии, может содержать до 1 млн клеток для дальнейшей диагностики. Например, для выполнения исследования FISH требуется как минимум 20 не перекрывающихся друг друга опухолевых клеток. Однако с учетом опухолевой гетерогенности, а также с учетом различных вариантов опухолевого ответа на НСТ оценка только одного отдельно взятого участка опухоли и/или опухолевого ложа может не отражать настоящей опухолевой природы. Следовательно, чем больше мы получаем материала для гистологической оценки, тем более точным является гистологическое заключение.

Более того, в диагностике рака молочной железы применяются молекулярно-генетические исследования биоматериала как для определения отдельных мутаций (PIK3CA), так и для определения мутаций в нескольких генах. Среди клинически значимых тестов можно отметить Oncotype Dx (Genomic Health Inc, Redwood City, California). На основании результатов этого исследования возможно предсказать пользу от проведения адъювантной химиотерапии у конкретного пациента. Выполнение этого исследования требует использования одного парафинового блока и одного гистологического среза с этого же блока, окрашенного Н&Е. При проведении исследования расходуется участок опухолевой ткани толщиной около 65 микрон. А в случае, если биопсийный материал непригоден для анализа и является нерепрезентативным, выполнение этого исследования невозможно.

Еще одним важным инструментом в персонализации лечения является генетическое тестирование FoundationOne®, которое заключается в поиске всех классов генетических изменений во всех кодирующих последовательностях 315 генов, ассоциированных со злокачественными образованиями, а также в определенных интронах 28 генов, в которых наиболее часто встречаются генетические перестройки при злокачественных образованиях. Среди множества геномных альтераций в этих 315 генах при раке молочной железы встречаются: PTEN, PI3K, AKT, mTOR, EGFR, MLL2, CDKN2A/B, CCNE1, and KDM6A, AKT3, CCND1, CCND2, CCND3, CDK4, FBXW7, FGFR/FGF, SRC и др. Для выполнения FoundationOne® необходимо как минимум 16 неокрашенных срезов с парафинового блока толщиной 5 микрон с оптимальной площадью 25 мм². Получение такого количества материала достаточно легко достигается при использовании биопсийных игл большего размера.

Объем получаемого материала прямо пропорционален длине, толщине и высоте тканевого образца. Теоретически, два столбика ткани, полученные путем трепан-биопсии с использованием иглы 13G

($2r = 13g = 2,41$ мм), позволяют получить на 15 % большую площадь поперечного среза на предметном стекле по сравнению с использованием иглы 14G ($2r = 14g = 2,1$ мм). В свою очередь, внутренний диаметр иглы 7G для ВАБ равен 3,81 мм, что теоретически позволяет получить площадь среза на 55 % больше, чем при использовании иглы 14G. Средний размер одного тканевого образца при выполнении ВАБ иглой 7G равен 2,7 см (рис. 4) [20]. С учетом того, что в нашем исследовании производился забор 6–12 образцов ткани для «внутреннего контура» и 6–12 образцов для «внешнего контура» – средний объем удаляемого с помощью ВАБ участка молочной железы теоретически должен быть равен в среднем 3,69–7,39 см, что попадает в доверительный интервал среднего значения, полученного в рамках данного анализа [7,67 (95 % ДИ; 3,86–11,47)]. Этого материала в большинстве случаев достаточно для проведения всех необходимых диагностических тестов. Однако полученный материал в процессе биопсии фрагментируется, что создает определенные сложности в гистологической оценке.

В настоящее время решение о дальнейшей тактике лечения рака молочной железы принимается на основании данных, полученных при окончательном гистологическом исследовании материала, уделенного во время хирургического вмешательства. Так, например, согласно современным клиническим рекомендациям МЗ РФ, принятие решения о назначении препарата T-DM1 при HER2-позитивном раке молочной железы в постнеоадьювантном режиме возможно только при RCB II–III [29]. Для подсчета этого показателя необходимо точное измерение опухолевого ложа, установить истинные размеры которого после ВАБ не представляется возможным. Более того, степень лечебного патоморфоза по классификации RCB, помимо своей предиктивной роли, является важным прогностическим фактором. Согласно актуальным клиническим рекомендациям RUSSCO, больным BRCA-ассоциированным тройным негативным РМЖ, получившим стандартную неоадьювантную ХТ, при наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей $ypT \geq 1b$ или $ypN +$ или RCB II–III, рекомендуется назначение олапариба с адьювантной целью [30].

Проблема патоморфологической оценки резидуальной опухоли в материале, полученном при помощи ВАБ, остается нерешенной. В большинстве опубликованных работ по изучению ВАБ в качестве предиктора pCR акцентируют внимание на категоризации больных на две группы: пациенты с pCR и пациенты без pCR.

В 2016 г. немецкая группа под руководством J. Neil в своей работе по изучению ВАБ для подтверждения pCR очерчивает проблему отсутствия стандартного протокола оценки гистологического материала после ВАБ у пациентов после неоадью-

вантной терапии [13]. В своей работе авторы разделяют полученные результаты на три категории: 1) присутствуют резидуальные опухолевые клетки (инвазивные, *in situ*, инвазивные и *in situ*, наличие опухолевых эмболов в сосудах); 2) присутствуют части опухолевого ложа или опухолевое ложе целиком без резидуальных опухолевых клеток; 3) в препарате отсутствуют как любые резидуальные опухолевые клетки, так и части опухолевого ложа. Патоморфологическое исследование проводилось двумя патологами, специализирующимися на оценке рака молочной железы с использованием информации, полученной при проведении лучевых методов диагностики до и после НСТ. В случае различных заключений проводилось совместное обсуждение каждого отдельного случая.

В многоцентровое проспективное исследование RESPONDER включались пациенты стадии cT1-3, cN0-1 любого гистологического подтипа с частичным или полным клиническим ответом на НСТ [31]. Все пациенты, включенные в исследование, в дальнейшем перенесли стандартное хирургическое вмешательство. Патоморфологическая оценка образцов ВАБ проводилась в соответствии со стандартами патоморфологической оценки при первичной диагностике злокачественных образований. В опубликованном протоколе исследования указывается стандартная операционная процедура патоморфологической оценки, которая планировалась использоваться во всех участвовавших центрах. Однако в дальнейших публикациях эта процедура не упоминается и не детализируется. В последней опубликованной работе [32], в которой проанализирована диагностическая эффективность ВАБ, только в подгруппе пациентов с ТНПМЖ и HER2+ РМЖ авторы описывают интерпретацию результатов ВАБ следующим образом: в соответствии с критериями, используемыми Немецкой группой, категория 1 расценивалась как опухоль-позитивная биопсия, а категории 2 и 3 как опухоль-негативная биопсия. Более того, авторы использовали гистологическую оценку удаленных при помощи стандартной хирургии тканей в качестве стандарта сравнения с результатами ВАБ в комбинации с лучевыми методами диагностики. В качестве стадии по классификации $ypTNM$ авторы использовали обозначение $ypT+$ и $ypN+$. В ограничениях данной работы авторы также упоминают значимость RCB как показателя долгосрочного прогноза, и говорят о том, что рассчитать RCB после ВАБ не представляется возможным.

В феврале 2022 г. A. Pfob et al. опубликовали результаты использования «интеллектуальной» вакуум-аспирационной биопсии с использованием алгоритма машинного обучения для определения pCR в рамках исследования RESPONDER [33]. При использовании в качестве метода анализа мультифакторной логистической регрессии такие факторы, как возраст [OR 1,06; 95 % ДИ, 1,01–1,12],

диаметр образования после НСТ [OR, 1,16; 95 % ДИ, 1,16 – 1,29], HER2+ статус [OR, 0,15; 95 % ДИ, 0,03 – 0,67], PR-статус [OR, 1,04; 95 % ДИ, 1,00 – 1,08], опухолевые клетки в образцах ВАБ [OR, 113,92; 95 % ДИ, 153 – 1,861], представление патолога о нерепрезентативности образцов ВАБ [OR, 21,51; 95 % ДИ, 4,16 – 142,8], а также сложности во время гистологического исследования образцов ВАБ [OR, 13,16; 95 % ДИ, 1,63 – 136,9], были статистически значимо ассоциированы с резидуальной опухолью после НСТ. Основным вывод, который делают авторы данной работы, заключается в том, что «интеллектуальная» ВАБ позволяет с приемлемой частотой ложноотрицательных результатов подтвердить pCR. Однако эта модель не позволяет оценить стадию урТ и рассчитать RCB в случае выявления резидуальной опухоли.

В исследовании ВАБ в качестве диагностического метода для определения pCR под руководством Н.-В. Lee et al. (2020) гистологическая оценка полученных образцов тканей после биопсии и после хирургического вмешательства проводилась с использованием стандартных протоколов патоморфологической оценки резидуальных опухолей [10]. Выполнение ВАБ позволило описать такие характеристики опухоли, как наличие или отсутствие резидуальных опухолевых клеток и иммуногистохимические характеристики последних. Стадия урТ выставлялась на основании выполненного оперативного вмешательства.

В октябре 2022 г. Н. Kuerer et al. представили результаты мультицентрового нерандомизированного исследования 2 фазы по отказу от хирургического лечения у пациентов с pCR, который подтвержден с помощью ВАБ [7]. В исследование включались женщины старше 40 лет с уницентричным ТНPMЖ или HER2+ PMЖ (сT1-2N0-1M0) после неoadъювантной системной терапии. В доступном протоколе исследования от 2023 г. указаны рекомендации по подготовке и гистологической оценке полученного материала при диагностической биопсии [34]. В рекомендациях указана фиксация в формалине, рутинная подготовка материала и изготовление парафиновых блоков. Для определения наличия или отсутствия резидуальных опухолевых клеток оценивали первый и приблизительно десятый срез с парафиновых блоков при использовании обычной окраски H&E. В случае если в этих уровнях отсутствовали опухолевые клетки, все промежуточные уровни окрашивались гематоксилином и эозином и подвергались микроскопической оценке. Результат биопсии оценивался как негативный в том случае, если во всем биопсийном материале отсутствовали резидуальные опухолевые клетки. Существенным ограничением данного подхода в выявлении резидуальных опухолевых клеток является отсутствие обязательного иммуногистохимического исследования полученного материала вне зависимости от

того, найдены резидуальные опухолевые клетки или нет.

В 2023 г. А. К. Е. van Hemert et al. опубликовали работу, в которой описали патоморфологические детали исследования MICRA [35]. В анализ были включены 167 пациентов старше 18 лет с полным или частичным клиническим ответом на неoadъювантную системную терапию, которым перед операцией выполнялась ВАБ. Гистологически репрезентативными считались биоптаты, в которых содержались резидуальные опухолевые клетки или признаки опухолевого ложа. Нерепрезентативными считались те биоптаты, которые невозможно было гистологически оценить. Еще одна категория обозначалась статусом «неизвестно» — в данных образцах по результатам гистологического исследования обнаруживались только элементы жировой или соединительной ткани молочной железы. pCR определялся как отсутствие резидуальных инвазивных опухолевых клеток и отсутствие опухолевых клеток *in situ* вне зависимости от статуса лимфоузлов (урT0Nany). Стадия резидуальной инвазивной опухоли в биоптатах и в материале после хирургического вмешательства рассчитывалась исходя из максимального диаметра области резидуальной инвазивной карциномы. Резидуальные инвазивные опухоли классифицировались на 3 группы: ≤ 1 мм, > 1 мм и < 10 мм, ≥ 10 мм.

Ряд работ, посвященных исследованию ВАБ в качестве диагностического метода pCR, не уточняют способ патоморфологической оценки тканей, полученных с помощью ВАБ [36 – 40].

Методика патоморфологической оценки материала, применяемая в нашем исследовании, позволяет определить патоморфологическую стадию урTN, а также разделить пациентов не только на категории pCR и non-pCR, но и выделить отдельные прогностические группы пациентов, которые могут соответствовать стадиям опухолевого ответа по системе RCB.

Отличительной особенностью методики, применяемой в нашем исследовании, является использование системы классификации опухолевого ответа Miller – Payne [11]. Система классификации резидуальных опухолей Miller – Payne позволяет стратифицировать пациентов на 5 подгрупп в зависимости от ответа опухоли на неoadъювантную терапию и предсказывает прогноз пациентов. В недавно опубликованной работе по непрямому сравнению систем RCB и Miller – Payne индексы конкордантности Харелла для каждой из систем соответствовали значениям 0,73 и 0,64 в отношении безрецидивной выживаемости [42].

Используемая методика распределения полученного материала на «внешний и внутренний контуры» позволяет определить пространственное расположение резидуальной опухоли во фрагментированном материале после ВАБ и, возможно, по-

звояет предсказать наличие опухолевых клеток в молочной железе при последующем стандартном хирургическом вмешательстве. Однако, с учетом небольшой выборки пациентов, применение этой методики требует проведения дальнейших исследований.

В 2018 г. в условиях НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова был проведен собственный анализ различных систем классификации резидуальных опухолей [43]. Проанализированы данные 113 пациентов с РМЖ после НСТ. Степеням регресса опухоли I – III по Miller – Рауне соответствовали классы RCB II и III, степени IV – классы RCB I (31,6 %), II (57,9 %) и III (10,5 %), степени V – класс RCB I (8,7 %) и pCR (91,3 %). На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что интегральная оценка степени лечебного патоморфоза с помощью разных классификаций (Miller – Рауне, урTNM, RCB) позволяет получить объективную информацию о состоянии резидуальной опухоли.

Ограничением используемой в исследовании методики является небольшое количество пациентов, включенных в исследование. Во всех случаях патоморфологическое исследование выполнялось в условиях федерального центра, который является референсным центром по патоморфологическим исследованиям, что свидетельствует о высоком качестве патоморфологической службы и высокой квалификации патоморфологов, которые производили гистологическое исследование и ограничивает возможность внедрения данной методики в рутинную клиническую практику вне специализированных учреждений. В ряде случаев, материал, предоставленный для гистологического исследования, был нерепрезентативным или малореизентативным, что также ограничивает ценность полученной информации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный и используемый в исследовании метод патоморфологической оценки гистологического материала, полученного с помощью ВАБ у пациентов с РМЖ после НСТ, позволяет получить предиктивную и прогностическую информацию, необходимую для определения дальнейшей тактики лечения пациентов в соответствии с современными стандартами. Используемая методика распределения полученного материала на «внешний и внутренний контуры» позволяет определить пространственное расположение резидуальной опухоли и, возможно, позволяет предсказать наличие резидуальных опухолевых клеток в материале после стандартного хирургического вмешательства. Частота дискордантности данных лучевых методов диагностики и данных окончательного гистологического исследования в отношении определения pCR соответствует таковой в международной практике. Необходимо проведение более крупных исследований в этой сфере для ответа на

вопрос о возможности внедрения данного метода в рутинную клиническую практику.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kocjan G., Bourgain C., Fassina A. et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice // *Cytopathology*. – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 271–278. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2008.00610.x.
2. Heil J., Kuerer H. M., Pfob A. et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges // *Ann Oncol*. – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 61–71. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.012.
3. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9938. – P. 164–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
4. Boughey J. C., Suman V. J., Mittendorf E. A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 14. – P. 1455–1461. DOI: 10.1001/jama.2013.278932.
5. Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 927–933. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
6. Balic M., Thomssen C., Würstlein R. et al. St. Gallen/Vienna 2019. – P. A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment // *Breast Care (Basel)*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 103–110. DOI: 10.1159/000499931.
7. Kuerer H. M., Smith B. D., Krishnamurthy S. et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol*. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 1517–1524. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1.
8. van la Parra R. F., Kuerer H. M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders. – P. historical perspective and current trials // *Breast Cancer Res*. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 28. DOI: 10.1186/s13058-016-0684-6.
9. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Lee H. B. et al. Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intel-

- ligent vacuum-assisted biopsy // *Eur J Cancer*. – 2021. – Vol. 143. – P. 134–146. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.006.
10. Lee H. B., Han W., Kim S. Y. et al. Prediction of pathologic complete response using image-guided biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients selected based on MRI findings: a prospective feasibility trial // *Breast Cancer Res Treat.* – 2020. – Vol. 182, № 1. – P. 97–105. DOI: 10.1007/s10549-020-05678-3.
11. Ogston K. N., Miller I. D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival // *Breast.* – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 320–327. DOI: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1.
12. Heil J., Kümmel S., Schaefgen B. et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques // *Br J Cancer.* – 2015. – Vol. 113, № 11. – P. 1565–1570. DOI: 10.1038/bjc.2015.381.
13. Heil J., Schaefgen B., Sinn P. et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? // *Eur J Cancer.* – 2016. – Vol. 69. – P. 142–150. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.034.
14. Kuerer H. M., Rauch G. M., Krishnamurthy S. et al. A clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy // *Ann Surg.* – 2018. – Vol. 267, № 5. – P. 946–951. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002313.
15. Heil J., Pfob A., Sinn H. P. et al. Diagnosing pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy: oral presentation at the san antonio breast cancer symposium on friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03 // *Ann Surg.* – 2022. – Vol. 275, № 3. – P. 576–581. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004246.
16. Kettritz U., Rotter K., Schreier I. et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients. – P. a multicenter study // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, № 2. – P. 245–251. DOI: 10.1002/cncr.11887.
17. Амиров Н. С., Криворотько П. В., Мортада В. В. и др. Объем хирургического вмешательства у пациентов с ранним раком молочной железы и полным клиническим ответом на неoadъювантную системную терапию // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 63–71. DOI: 10.17816/mechnikov112622.
18. Hahn M., Krainick-Strobel U., Toellner T. et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance. – P. first update 2012 // *Ultraschall Med.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 366–371. DOI: 10.1055/s-0032-1312831.
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 марта 2016 г. № 179н. Приложение № 1; Правила проведения патолого-анатомических исследований.
20. Preibsch H., Baur A., Wietek B. M. et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles. – P. how many specimens are necessary? // *Acta Radiol.* – 2015. – Vol. 56, № 9. – P. 1078–1084. DOI: 10.1177/0284185114549224.
21. Ring A., Webb A., Ashley S. et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 24. – P. 4540–4545. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.208.
22. Özkurt E., Sakai T., Wong S. M. et al. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? // *Ann Surg Oncol.* 2019. – Vol. 26, № 10. – P. 3260–3268. DOI: 10.1245/s10434-019-07534-1.
23. Apte A., Marsh S., Chandrasekharan S., Chakravorty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes // *Ann Med Surg (Lond).* – 2021. – Vol. 66. – P. 102380. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102380.
24. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer. – P. CALGB 40603 (Alliance) // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
25. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 9. – P. 810–821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.
26. Tasoulis M. K., Lee H. B., Yang W. et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer // *JAMA Surg.* – 2020. – Vol. 155, № 12. – P. e204103. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4103.
27. Техническая документация к устройству Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System. “Utility of Adequate Core Biopsy Samples from Ultrasound Biopsies Needed for Today’s Breast Pathology” Ugur Ozerdem. URL: <https://www.mammotome.com/us/en/product-support/mammotome-elite-support> (дата обращения: 10.07.24).
28. De Richter P., Ilacqua J. Correlation between biopsy type and insufficient tissue availability for biomarker testing in five solid cancer types // *Journal of Clinical Oncology.* – 2013. – Vol. 31, № 15. – P. e22136–e22136. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e22136.
29. Рак молочной железы : Клинические рекомендации МЗ РФ. 2020.
30. Тюляндин С. А., Артамонова Е. В., Жукова Л. Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* – 2022. – Т. 12. – С. 155–197.
31. Heil J., Sinn P., Richter H. et al. RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer - a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 851. DOI: 10.1186/s12885-018-4760-4.
32. Pfob A., Cai L., Schneeweiss A. et al. Minimally invasive breast biopsy after neoadjuvant systemic treatment to identify breast cancer patients with residual disease for extended neoadjuvant treatment: a new concept // *Ann Surg Oncol.* 2024. – Vol. 31, № 2. – P. 957–965. DOI: 10.1245/s10434-023-14551-8.
33. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Rauch G. et al. Intelligent vacuum-assisted biopsy to identify breast cancer patients with pathologic complete response (ypT0 and ypN0) after neoadjuvant systemic treatment for omission of breast and axillary surgery // *J Clin Oncol.* – 2022. – Vol. 40, № 17. – P. 1903–1915. DOI: 10.1200/JCO.21.02439.
34. Johnson H. M., Lin H., Shen Y. et al. Patient-reported outcomes of omission of breast surgery following neoadjuvant systemic therapy. – P. a nonrandomized clinical trial // *JAMA Netw Open.* – 2023. – Vol. 6, № 9. – P. e2333933. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.33933.
35. van Hemert A. K. E., van Duijnhoven F. H., van Loevezijs A. A. et al. Biopsy-guided pathological response assessment in breast cancer is insufficient: additional pathology findings of the MICRA Trial // *Ann Surg Oncol.* – 2023. – Vol. 30, № 8. – P. 4682–4689. DOI: 10.1245/s10434-023-13476-6.
36. Teoh V., MacNeill F., Roche N. et al. Image-guided vacuum-assisted biopsy to assess pathologic complete response in breast cancer patients with exceptional response to

neoadjuvant chemotherapy // *Journal of Global Oncology*. – 2019. – Vol. 5. DOI: 10.1200/JGO.2019.5.suppl.39.

37. Tasoulis M. K., Roche N., Rusby J. E. et al. Post neoadjuvant chemotherapy vacuum assisted biopsy in breast cancer: can it determine pathologic complete response before surgery? // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 15. – P. 567–567. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.567.

38. Hariharan N., Rao T. S., Rajappa S. et al. Accuracy of tumor bed biopsy for predicting pathologic complete response after chemotherapy among women with breast cancer: complete responders in the breast study // *JCO Glob Oncol*. – 2023. – Vol. 9. – P. e2300014. DOI: 10.1200/GO.23.00014.

39. Basik M., Cecchini R. S., De Los Santos J. F. et al. Abstract GS5-05: P. Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery // *Cancer Res*. – 2020. – Vol. 80, № 4. – P. GS5-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05.

40. Francis A., Herring K., Molyneux R. et al. Abstract P5-16-14: NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial // *Cancer Res*. – 2017. – Vol. 77, № 4. – P. P5-16-14. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P5-16-14.

41. Ogston K. N., Miller I. D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival // *Breast*. – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 320–327.

42. Wang W., Liu Y., Zhang H. et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer // *Gland Surg*. – 2021. – Vol. 10, № 12. – P. 3211–3221. DOI: 10.21037/gs-21-608.

43. Башлык В. О., Семглазов В. Ф., Кудайбергенова А. Г. и др. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неадогьювантной системной терапии // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2018. – Т. 14, № 1. – С. 12–19. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19.

REFERENCES

1. Kocjan G., Bourgain C., Fassina A. et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. *Cytopathology*. 2008;19(5):271–278. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2008.00610.x.

2. Heil J., Kuerer H. M., Pfob A. et al. Eliminating the breast cancer surgery paradigm after neoadjuvant systemic therapy: current evidence and future challenges. *Ann Oncol*. 2020;31(1):61–71. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.012.

3. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

4. Boughhey J. C., Suman V. J., Mittendorf E. A. et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–1461. DOI: 10.1001/jama.2013.278932.

5. Krag D. N., Anderson S. J., Julian T. B. et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927–933. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70207-2.

6. Balic M., Thomssen C., Würtle R. et al. St. Gallen/Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel)*. 2019;14(2):103–110. DOI: 10.1159/000499931.

7. Kuerer H. M., Smith B. D., Krishnamurthy S. et al. Eliminating breast surgery for invasive breast cancer in exceptional responders to neoadjuvant systemic therapy: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1517–1524. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00613-1.

8. van la Parra R. F., Kuerer H. M. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):28. DOI: 10.1186/s13058-016-0684-6.

9. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Lee H. B. et al. Identification of breast cancer patients with pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment by an intelligent vacuum-assisted biopsy. *Eur J Cancer*. 2021;143:134–146. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.006.

10. Lee H. B., Han W., Kim S. Y. et al. Prediction of pathologic complete response using image-guided biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients selected based on MRI findings: a prospective feasibility trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(1):97–105. DOI: 10.1007/s10549-020-05678-3.

11. Ogston K. N., Miller I. D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast*. 2003;12(5):320–327. DOI: 10.1016/s0960-9776(03)00106-1.

12. Heil J., Kümmel S., Schaeffgen B. et al. Diagnosis of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by minimal invasive biopsy techniques. *Br J Cancer*. 2015;113(11):1565–1570. DOI: 10.1038/bjc.2015.381.

13. Heil J., Schaeffgen B., Sinn P. et al. Can a pathological complete response of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy be diagnosed by minimal invasive biopsy? *Eur J Cancer*. 2016;69:142–150. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.09.034.

14. Kuerer H. M., Rauch G. M., Krishnamurthy S. et al. A clinical feasibility trial for identification of exceptional responders in whom breast cancer surgery can be eliminated following neoadjuvant systemic therapy. *Ann Surg*. 2018;267(5):946–951. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002313.

15. Heil J., Pfob A., Sinn H. P. et al. Diagnosing pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy: oral presentation at the san antonio breast cancer symposium on friday, December 13, 2019, Program Number GS5-03. *Ann Surg*. 2022;275(3):576–581. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004246.

16. Ketriz U., Rotter K., Schreer I. et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer*. 2004;100(2):245–251. DOI: 10.1002/cncr.11887.

17. Amirov N. S., Krivorotko P. V., Mortada V. V. et al. Volume of surgical intervention in patients with early breast cancer and complete clinical response to neoadjuvant systemic therapy. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2023;15(1):63–71. DOI: 10.17816/mechnikov112622.

18. Hahn M., Krainick-Strobel U., Toellner T. et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: first update 2012. *Ultraschall Med*. 2012;33(4):366–371. DOI: 10.1055/s-0032-1312831.

19. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 24, 2016. N 179n. Appendix N1; Rules for conducting pathological-anatomical investigations. (In Russ.).

20. Preibsch H., Baur A., Wietek B. M. et al. Vacuum-assisted breast biopsy with 7-gauge, 8-gauge, 9-gauge, 10-gauge, and 11-gauge needles: how many specimens are necessary? *Acta Radiol.* 2015;56(9):1078–1084. DOI: 10.1177/0284185114549224.
21. Ring A., Webb A., Ashley S. et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer? *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4540–4545. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.208.
22. Özkurt E., Sakai T., Wong S. M. et al. Survival outcomes for patients with clinical complete response after neoadjuvant chemotherapy: is omitting surgery an option? *Ann Surg Oncol.* 2019;26(10):3260–3268. DOI: 10.1245/s10434-019-07534-1.
23. Apte A., Marsh S., Chandrasekharan S., Chakraborty A. Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;66:102380. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102380.
24. Sikov W. M., Berry D. A., Perou C. M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13–21. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
25. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810–821. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549.
26. Tasoulis M. K., Lee H. B., Yang W. et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg.* 2020;155(12):e204103. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4103.
27. Technical documentation for the Mammotome® Elite Tetherless Vacuum-Assisted Biopsy System device. “Usefulness of adequate core biopsy specimens obtained by ultrasound-guided biopsy necessary for modern breast pathology” Ugur Özerdem. URL: <https://www.mammotome.com/us/en/product-support/mammotome-elite-support> (accessed 10.07.24).
28. De Richter P., Ilacqua J. Correlation between biopsy type and insufficient tissue availability for biomarker testing in five solid cancer types. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(15):e22136–e22136. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e22136.
29. Breast cancer : Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russ.).
30. Tyulyandin S. A., Artamonova E. V., Zhukova L. G. et al. Practical recommendations on drug treatment of breast cancer. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2022;12:155–197. (In Russ.).
31. Heil J., Sinn P., Richter H. et al. RESPONDER - diagnosis of pathological complete response by vacuum-assisted biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer – a multicenter, confirmative, one-armed, intra-individually-controlled, open, diagnostic trial. *BMC Cancer.* 2018;18(1):851. DOI: 10.1186/s12885-018-4760-4.
32. Pfob A., Cai L., Schneeweiss A. et al. Minimally invasive breast biopsy after neoadjuvant systemic treatment to identify breast cancer patients with residual disease for extended neoadjuvant treatment: a new concept. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(2):957–965. DOI: 10.1245/s10434-023-14551-8.
33. Pfob A., Sidey-Gibbons C., Rauch G. et al. Intelligent vacuum-assisted biopsy to identify breast cancer patients with pathologic complete response (ypT0 and ypN0) after neoadjuvant systemic treatment for omission of breast and axillary surgery. *J Clin Oncol.* 2022;40(17):1903–1915. DOI: 10.1200/JCO.21.02439.
34. Johnson H. M., Lin H., Shen Y. et al. Patient-reported outcomes of omission of breast surgery following neoadjuvant systemic therapy: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2333933. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.33933.
35. van Hemert A. K. E., van Duijnhoven F. H., van Loevenzijn A. A. et al. Biopsy-guided pathological response assessment in breast cancer is insufficient: additional pathology findings of the MICRA Trial. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(8):4682–4689. DOI: 10.1245/s10434-023-13476-6.
36. Teoh V., MacNeill F., Roche N. et al. Image-guided vacuum-assisted biopsy to assess pathologic complete response in breast cancer patients with exceptional response to neoadjuvant chemotherapy // *Journal of Global Oncology.* 2019;5. DOI: 10.1200/JGO.2019.5.suppl.39.
37. Tasoulis M. K., Roche N., Rusby J. E. et al. Post neoadjuvant chemotherapy vacuum assisted biopsy in breast cancer: Can it determine pathologic complete response before surgery? *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15):567–567. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.567.
38. Hariharan N., Rao T. S., Rajappa S. et al. Accuracy of tumor bed biopsy for predicting pathologic complete response after chemotherapy among women with breast cancer: complete responders in the breast study. *JCO Glob Oncol.* 2023;9:e2300014. DOI: 10.1200/GO.23.00014.
39. Basik M., Cecchini R. S., De Los Santos J. F. et al. Abstract GS5-05: Primary analysis of NRG-BR005, a phase II trial assessing accuracy of tumor bed biopsies in predicting pathologic complete response (pCR) in patients with clinical/radiological complete response after neoadjuvant chemotherapy (NCT) to explore the feasibility of breast-conserving treatment without surgery. *Cancer Res.* 2020;80(4):GS5-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS5-05.
40. Francis A., Herring K., Molyneux R. et al. Abstract P5-16-14: NOSTRA PRELIM: A non randomised pilot study designed to assess the ability of image guided core biopsies to detect residual disease in patients with early breast cancer who have received neoadjuvant chemotherapy to inform the design of a planned trial. *Cancer Res.* 2017;77(4):P5-16-14. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P5-16-14.
41. Ogston K. N., Miller I. D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12(5):320–327.
42. Wang W., Liu Y., Zhang H. et al. Prognostic value of residual cancer burden and Miller-Payne system after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Gland Surg.* 2021;10(12):3211–3221. DOI: 10.21037/gs-21-608.
43. Bashlyk V. O., Semiglazov V. F., Kudayberganova A. G. et al. Evaluation of morphological and immunohistochemical changes of breast carcinomas after neoadjuvant systemic therapy. *Tumors of female reproductive system.* 2018;14(1):12–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19.

Информация об авторах

Амиров Николай Сергеевич, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2421-3284; **Артемова Анна Сергеевна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, зав. научной лабораторией морфологии опухолей, врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2948-397X; **Криворотько Петр Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением опухолей молочной

железы, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4898-9159; **Мортада Виктория Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1982-5710; **Смирнова Виктория Олеговна**, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия); **Емельянов Александр Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0528-9937; **Песоцкий Роман Сергеевич**, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2573-2211; **Ерещенко Сергей Сергеевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5090-7001; **Жильцова Елена Константиновна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2029-4582; **Табагуа Тенгиз Тенгизович**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-онколог, врач-пластический хирург, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1471-9473; **Бондарчук Яна Игоревна**, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6442-0106; **Еналдиева Диана Артуровна**, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2773-3111; **Ульрих Дарья Глебовна**, аспирант научного отделения опухолей молочной железы, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия); **Семиглазов Владимир Федорович**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0077-9619.

Information about authors

Amirov Nikolay S., Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2421-3284; **Artemyeva Anna S.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Pathology Department, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, Pathologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2948-397X; **Krivorotko Petr V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Research Fellow, Head of the Department of Breast Tumors, Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4898-9159; **Mortada Viktoriia V.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1982-5710; **Smirnova Viktoria O.**, Cand. of Sci. (Med.), Pathologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia); **Emelyanov Alexander S.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0528-9937; **Pesotskiy Roman S.**, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2573-2211; **Yerechshenko Sergey S.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5090-7001; **Zhiltsova Elena K.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2029-4582; **Tabagua Tengiz T.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, Oncologist, Plastic Surgeon, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1471-9473; **Bondarchuk Yana I.**, Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6442-0106; **Enaldieva Diana A.**, Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2773-3111; **Ulrikh Daria G.**, Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Tumors, Oncologist, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia); **Semiglazov Vladimir F.**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department, Chief Research Fellow of the Scientific Department of Breast Tumors, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0077-9619.



© 2024 Коллектив авторов, 2024

УДК [616.832-004.2-08 : 611.013-089.843] : 616-092.11

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-44-55>

А. Ю. Полушин^{1*}, Е. И. Лопатина¹, А. А. Цынченко¹, Ю. Р. Залялов¹, Я. Б. Скиба¹,
Т. П. Никитина², Н. М. Порфирьева³, Т. И. Ионова², Н. А. Тотолян¹, А. Д. Кулагин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербург, Россия

³ Межнациональный центр исследования качества жизни, Санкт-Петербург, Россия

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ ПОСЛЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 09.05.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. К настоящему времени накоплены данные, указывающие на высокую эффективность метода ВИСТ-АТГСК и возможность сохранения и улучшения качества жизни пациентов после его применения.

Цель. Проанализировать динамику качества жизни с использованием стандартизованных инструментов его оценки у пациентов с РС в течение 3 лет после применения ВИСТ-АТГСК, участвовавших в программе клинической апробации метода.

Методы и материалы. В одноцентровое наблюдательное исследование включен 21 пациент (10 женщин, 11 мужчин) с достоверным диагнозом РС, которым проводили ВИСТ-АТГСК в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России в соответствии с протоколом клинической апробации. Распределение по типам течения РС: ремиттирующий (РРС) — 16 (76,2 %), вторично-прогрессирующий (ВПРС) — 4 (19 %), первично-прогрессирующий (ППРС) — 1 пациент (4,8 %). Оценку качества жизни (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) и степени выраженности инвалидизации (EDSS) у всех пациентов проводили до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК.

Результаты. Через 3 года после ВИСТ-АТГСК зафиксировано значимое уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках. Уровень тревоги уменьшился более чем у 50 % пациентов. Выявлена прямая зависимость динамики клинических характеристик и данных шкал опросника SF-36; при этом через 36 месяцев отмечалось улучшение всех параметров шкалы.

Заключение. Оценка показателей опросников качества жизни позволяет подтвердить эффективность и значимость терапии не только с точки зрения объективных клинко-радиологических параметров, необходимых для доказательной базы метода лечения, но и с позиции пациента, что в условиях хронического прогрессирующего процесса является неотъемлемым фактором для назначения терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: высокодозная иммуносупрессивная терапия, рассеянный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, качество жизни, опросник, SF-36, CSP-MS42

Для цитирования: Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А., Залялов Ю. Р., Скиба Я. Б., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д. Анализ качества жизни у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3 лет после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):44–55. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-44-55>.

* Автор для связи: Алексей Юрьевич Полушин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

Alexey Yu. Polushin^{1*}, Evgeniya I. Lopatina¹, Alexander A. Tsynchenko¹, Yuri R. Zalyalov¹, Iaroslav B. Skiba¹, Tatiana P. Nikitina², Natalia M. Porfirieva³, Tatyana I. Ionova², Natalia A. Totolyan¹, Alexander D. Kulagin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg, Russia

³ Multinational Center for Quality of Life Research, Saint Petersburg, Russia

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS WITHIN 3 YEARS AFTER HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 09.05.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. To date, data have been accumulated indicating the high effectiveness of the HDIT-AHSCT and the possibility of preserving and improving the quality of life of patients after its application.

The objective was to analyze the dynamics of quality of life using standardized assessment tools in patients with MS for 3 years after the use of HDIT-AHSCT, who participated in the program of clinical approbation of the method.

Methods and materials. The single-center observational study included 21 patients (10 women, 11 men) with a reliable diagnosis of MS, who underwent HDIT-AHSCT at the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University in accordance with the protocol of clinical approbation. Distribution by type of MS course: remitting (RMS) 16 (76.2 %), secondary progressive (SPMS) 4 (19 %), primary progressive (PPMS) 1 patient (4.8 %). The assessment of quality of life (SF-36, FAMS, CSP-MS42, HADS) and severity of disability (EDSS) in all patients was performed before, 12 and 36 months after HDIT-AHSCT.

Results. Three years after the HDIT-AHSCT, a significant decrease in weakness, feelings of constant fatigue and rapid fatigue during exertion was recorded. The level of anxiety decreased in more than 50 % of patients. A direct relationship between the dynamics of clinical characteristics and the data of the scales of the SF-36 questionnaire was revealed; at the same time, after 36 months, an improvement in all parameters of the scale was noted.

Conclusion. The assessment of the indicators of the quality of life questionnaires allows us to confirm the effectiveness and significance of therapy not only from the point of view of objective clinical and radiation parameters necessary for the evidence base of the treatment method, but also from the patient's position, which in conditions of a chronic progressive process is an integral factor for the appointment of therapeutic intervention.

Keywords: high-dose immunosuppressive therapy, multiple sclerosis, hematopoietic stem cells, transplantation, quality of life, questionnaire, SF-36, CSP-MS42

For citation: Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A., Zalyalov Yu. R., Skiba I. B., Nikitina T. P., Porfirieva N. M., Ionova T. I., Totolyan N. A., Kulagin A. D. Analysis of the quality of life in patients with multiple sclerosis within 3 years after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):44–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-44-55>.

*Corresponding author: Alexey Yu. Polushin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) является хроническим заболеванием, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы, следствием чего является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) применяется для лечения РС почти 30 лет [1]. К настоящему времени накоплены данные, указывающие на высокую эффективность метода и возможность сохранения и улучшения качества жизни пациентов после его применения [2–5].

Наряду с оценкой клинической эффективности высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) [6], на сегодняшний день в медицине большое внимание уделяется

определению исходов, сообщаемых пациентами (patient-reported outcomes). В связи с тем, что РС сопровождается не только нарушениями физического функционирования, но и отклонениями в психической и социальной сферах, целесообразно использовать валидированные опросники для оценки связанного со здоровьем качества жизни (КЖ), которые могут более полно отражать реальные недостатки и преимущества метода лечения с позиций пациента.

Цель исследования — проанализировать динамику качества жизни с использованием стандартизованных инструментов его оценки у пациентов с РС в течение 3 лет после применения ВИСТ-АТГСК, участвовавших в программе клинической апробации метода.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В одноцентровое наблюдательное исследование включен 21 пациент (10 женщин, 11 мужчин) с достоверным диагнозом РС, которым проводили ВИСТ-АТГСК в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»

Таблица 1

Шкалы, применявшиеся для оценки качества жизни пациентам с рассеянным склерозом, прошедших клиническую апробацию с применением ВИСТ-АТГСК

Table 1

Scales used to assess the quality of life of patients with multiple sclerosis who have been clinically tested with HDIT-AHSCT

Шкала	Подшкалы	Комментарий	Источник
SF-36 опросник качества жизни (The Short Form-36)	— физического функционирования (ФФ) — ролевого физического функционирования (РФФ) — боли (Б) — общего здоровья (ОЗ) — жизнеспособности (Ж) — социального функционирования (СФ) — ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) — психического здоровья (ПЗ)	Данные опросника выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни. Изменения показателей по шкалам опросника на 6 и более баллов считаются клинически значимым у больных РС	[8–10]
FAMS опросник оценки качества жизни при РС (Functional Assessment of Multiple Sclerosis)	— подвижность (7 вопросов) — симптомы (7 вопросов) — эмоциональное благополучие (7 вопросов) — общее благополучие (7 вопросов) — мышление и утомляемость (9 вопросов) — семейное/социальное благополучие (7 вопросов) — 14 пунктов — дополнительные проблемы (включает вопросы, характеризующие специфичные для РС проблемы, но не включенные в другие шкалы)	Данные опросника после процедуры шкалирования представляют в баллах — чем выше балл, тем лучше качество жизни. Также предполагается расчет общего балла по опроснику. Изменение показателей по опроснику на 3 балла и более является клинически значимым	[11]
CSP-MS42 опросник оценки симптомов при РС (Comprehensive Symptom profile)	Включает 42 классические цифровые оценочные шкалы (ЦОШ) от 0 до 10 (где 0 соответствует понятию «нет симптома», 10 — «симптом настолько выражен, насколько можно себе представить»)	Позволяет оценить спектр и выраженность 42 актуальных для РС симптомов. При анализе выраженности симптомов используются классические градации степени тяжести, основанные на интенсивности симптома по ЦОШ: 1–3 балла — незначительная выраженность симптома; 4–6 баллов — умеренная выраженность; 7–10 баллов — значительно выраженный симптом. Симптомы с выраженностью 4 балла и более принято выделять в категорию «существенно выраженные симптомы, которые могут оказывать значимое влияние на качество жизни пациента и требуют внимания со стороны врача для их коррекции и сопроводительной терапии»	[12]
HADS госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)	Шкала содержит 14 пунктов; каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) баллов	При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой из 2 субшкал, при этом выделяются 3 области его значений: 0–7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 — пограничный уровень тревоги/депрессии, 11 баллов и выше — повышенный уровень тревоги/депрессии	[13]

Минздрава России в соответствии с протоколом клинической апробации. Средний возраст на момент процедуры составил 35 лет (от 28 до 50 лет), при этом более 50 % пациентов были в возрастной группе от 26 до 35 лет. Медиана интервала времени от постановки диагноза до ВИСТ-АТГСК составила 8 лет. Распределение по типам течения рассеянного склероза (РС): ремиттирующий (РРС — 16 (76,2 %)), вторично-прогрессирующий (ВПРС — 4 (19 %)), первично-прогрессирующий (ППРС — 1 пациент

(4,8 %)). Выраженность инвалидизации по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS) на момент ВИСТ-АТГСК составила 5,0 [2,0; 6,0] баллов. При этом в ранговом отношении у 10 пациентов (47,6 %) балл по EDSS составлял от 1,0 до 4,0, т. е. без ограничений функции ходьбы, а у 10 — от 4,5 до 6,0 баллов, с ограничением дистанции ходьбы вплоть до необходимости односторонней поддержки. У единственного пациента с ППРС балл по EDSS составил 6,5, что считается максимально допустимым

Таблица 2

Средние показатели качества жизни у больных РС до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК (согласно опроснику SF-36)

Table 2

Quality of life means in MS patients before, 12 and 36 months after HDIT-AHSCT (by SF-36 questionnaire)

Опросник	Шкала	Среднее значение (стандартная ошибка)			p*
		До ВИСТ-АТГСК	Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК	Через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК	
SF-36	ФФ	53,2 (6,3)	57,2 (7,2)	56,6 (8,0)	0,606
	РФФ	33,5 (8,2)	42,8 (8,2)	55,9 (10,2)	0,087
	Б	76,1 (5,8)	84,8 (4,4)	79,9 (6,9)	0,175
	ОЗ	53,3 (5,0)	50,9 (4,9)	53,5 (4,1)	0,757
	Ж	43,1 (4,0)	52,6 (4,4)	50,0 (5,7)	0,01¹; 0,365 ²
	СФ	61,1 (5,3)	78,4 (5,4)	72,4 (7,3)	0,045¹; 0,43 ²
	РЭФ	47,3 (8,9)	56,6 (7,6)	59,2 (8,9)	0,350
	ПЗ	63,8 (4,4)	66,9 (4,2)	60,7 (5,2)	0,381
	ФКЗ	40,1 (1,8)	41,8 (2,4)	40,4 (3,3)	0,241
	ПКЗ	42,4 (2,5)	46,7 (2,5)	44,0 (3,3)	0,134

Примечание: * — сравнение с помощью обобщенных оценочных уравнений; ¹ уровень различий показателей через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони, ² уровень различий показателей через 36 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони. Шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ), физический компонент здоровья (ФКЗ), психический компонент здоровья (ПКЗ)

порогом для ВИСТ-АТГСК, за исключением случаев злокачественного быстропрогрессирующего течения [7]. Более подробная характеристика пациентов представлена в работе, посвященной клиническим результатам [6].

Этапы ВИСТ-АТГСК соответствовали стандартам European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): мобилизация гемопоэтических CD34+ стволовых клеток, аферез, криоконсервация трансплантата, режим кондиционирования, переливание трансплантата, иммунотерапия, преодоление ожидаемой гематологической токсичности (этапы подробно описаны ранее [2]). Режим кондиционирования соответствовал заявленному протоколу апробации метода: циклофосфамид 200 мг/кг, ритуксимаб в дозе 1000 мг/м².

В соответствии с протоколом исследования оценку качества жизни у всех пациентов проводили до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК (табл. 1).

Клиническую эффективность ВИСТ-АТГСК оценивали по шкале инвалидизации EDSS [14, 15]. При увеличении EDSS на 0,5 и более баллов эффективность определяли как «клиническое ухудшение»; при уменьшении EDSS более чем на 0,5 балла регистрировали «клиническое улучшение»; при отсутствии изменений EDSS за анализируемый период — стабилизацию. Изменения EDSS подтверждались ежегодно с фиксацией параметра с интервалом в 24 недели.

Статистический анализ. Данные описательной статистики для количественных переменных представлены в виде средних значений, стандартных отклонений и дельт, для категориальных переменных — в виде частот и долей. Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Сравнение количественных переменных в связанных группах проводили с помощью критерия Вилкоксона. Сравнение показателей качества жизни через 12 и 36 месяцев после ТГСК с исходными показателями выполняли с помощью метода обобщенных оценочных уравнений (generalized estimating equations, GEE). В случае выявления различий проводили парные апостериорные сравнения показателей на конкретном сроке после ТГСК в сравнении с исходными показателями с помощью критерия Бонферрони.

Все тесты двусторонние, различия между сравниваемыми группами признаются статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для изучения степени изменений показателей во времени по опросникам определяли величину эффекта (ES) на основании формулы: $\text{Mean2} - \text{Mean1} / \text{SD1}$, где Mean2 и Mean1 — средние значения показателя на второй и первой точках, соответственно, SD1 — стандартное отклонение показателя на первой точке. Величину эффекта рассматривали как небольшую при $\text{ES} = 0,2 - 0,5$, среднюю при $\text{ES} = 0,5 - 0,8$ и большую при $\text{ES} > 0,8$. Анализ проводили в статистическом пакете SPSS 23.0.

Таблица 3

Средние показатели качества жизни у больных РС до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК согласно опроснику FAMS

Table 3

Quality of life means in MS patients before, 12 and 36 months after HDIT-AHSCT (by FAMS)

Опросник	Шкалы	Среднее значение (стандартная ошибка)			p*
		До ВИСТ-АТГСК	Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК	Через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК	
FAMS	П	13,7 (1,5)	15,9 (1,8)	15,0 (2,0)	0,145
	С	21,0 (1,0)	22,6 (1,0)	22,2 (1,3)	0,209
	ЭБ	19,6 (1,5)	20,0 (1,6)	19,0 (1,9)	0,690
	ОБ	16,1 (1,3)	18,0 (1,5)	17,4 (1,5)	0,423
	МиУ	19,9 (2,1)	23,2 (1,7)	23,1 (1,9)	0,309
	СБ	21,5 (0,8)	21,2 (1,1)	20,5 (1,2)	0,614
	ДП	34,3 (1,5)	38,9 (2,0)	35,3 (2,3)	0,026¹ ; 1,0002
	Общий балл	114,4 (6,8)	121,0 (7,0)	116,5 (8,8)	0,385

Примечание: * — сравнение с помощью обобщенных оценочных уравнений; ¹ уровень различий показателей через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони; ² уровень различия показателей через 36 месяцев по сравнению с исходными показателями согласно критерию Бонферрони. Шкалы опросника FAMS: подвижность (П), симптомы (С), эмоциональное благополучие (ЭБ), общее благополучие (ОБ), мышление и утомляемость (МиУ), семейное/социальное благополучие (СБ), дополнительные проблемы (ДП).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 и 3 представлены средние показатели качества жизни по шкалам опросников SF-36 и специальному опроснику оценки качества жизни при РС (Functional Assessment of Multiple Sclerosis) (FAMS) до, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК. Сравнение параметров после процедуры с исходными показателями выполнили с помощью метода «обобщенные оценочные уравнения» (generalized estimating equations, GEE).

Как видно из данных табл. 2, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК отсутствуют значимые изменения почти по всем шкалам SF-36, за исключением жизнеспособности (Ж) и социальное функционирование (СФ): через 12 месяцев после терапии выявлено значимое улучшение жизнеспособности (52,6 против 43,1, $p = 0,01$) и социального функционирования (78,4 против 61,1, $p = 0,045$).

Как видно из данных табл. 3, через 12 и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК отсутствуют значимые изменения почти по всем шкалам FAMS, за исключением дополнительных проблем (ДП) — через 12 месяцев после трансплантации выявлено значимое улучшение по шкале дополнительных проблем (38,96 против 34,3, $p = 0,026$).

Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через 1 и 3 года после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника SF-36 представлено, соответственно, на рис. 1, а, б.

Как видно из рис. 1, через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК у ≥ 50 % пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функцио-

нирования. Сохраняется тенденция, отмеченная через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК (рис. 1а).

Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через год и через 3 года после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника FAMS представлено, соответственно, на рис. 2, а, б. Согласно данным рисунка, через 12 месяцев по большинству шкал улучшение наблюдали более чем у трети пациентов, а по общему баллу опросника FAMS — у большинства пациентов. Через 3 года после ВИСТ-АТГСК данная тенденция сохранялась. Также у 50 % пациентов через 36 месяцев после процедуры имелось значимое улучшение по шкале мышление и утомляемость (МиУ) опросника FAMS (рис. 2).

В табл. 4 представлены средние значения **выраженности распространенных симптомов** у пациентов до ВИСТ-АТГСК, через 12 месяцев и 36 месяцев после процедуры. Выраженность большинства симптомов уменьшается.

Через 12 месяцев после процедуры ТГСК установлено значимое уменьшение слабости ($p = 0,029$), чувства постоянной усталости ($p = 0,006$) и быстрой утомляемости при нагрузках ($p = 0,044$) по сравнению с исходными показателями. Через 36 месяцев после ТГСК выявлено значимое уменьшение слабости по сравнению с уровнем до ТГСК ($p = 0,015$).

До ВИСТ-АТГСК медиана **уровня тревоги** составила 5,0 баллов [3,5; 9,5], медиана уровня депрессии — 5,0 баллов [3,0; 9,5]. Через 3 года после трансплантации у 11 пациентов (55 %) зарегистрировано уменьшение тревоги, у 1 пациента (5 %) уровень тревоги не изменился, у 8 пациентов (40 %) — увеличился. У 9 пациентов (45 %) уменьшился уровень

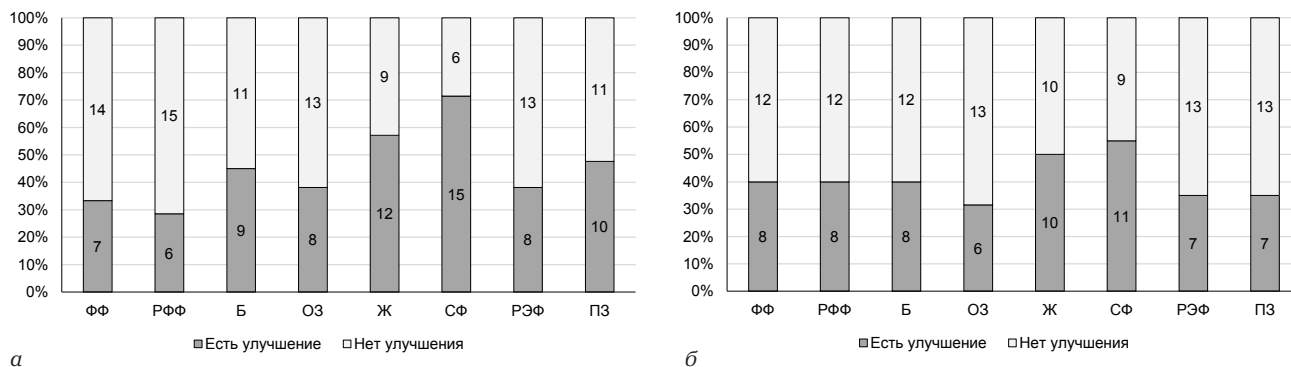


Рис. 1. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через 12 (а) и 36 месяцев (б) после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника SF-36: ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; Б – боль; ОЗ – общее здоровье; Ж – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психическое здоровье

Fig. 1. Distribution of patients according to the presence of significant improvement in the quality of life 12 (a) and 36 months (b) after HDIT-AHSCT according to the scales of the SF-36 questionnaire: PF – physical functioning; RPF – role – physical functioning; P – pain; GH – general health; V – vitality; SF – social functioning; REF – role – emotional functioning; MH – mental health

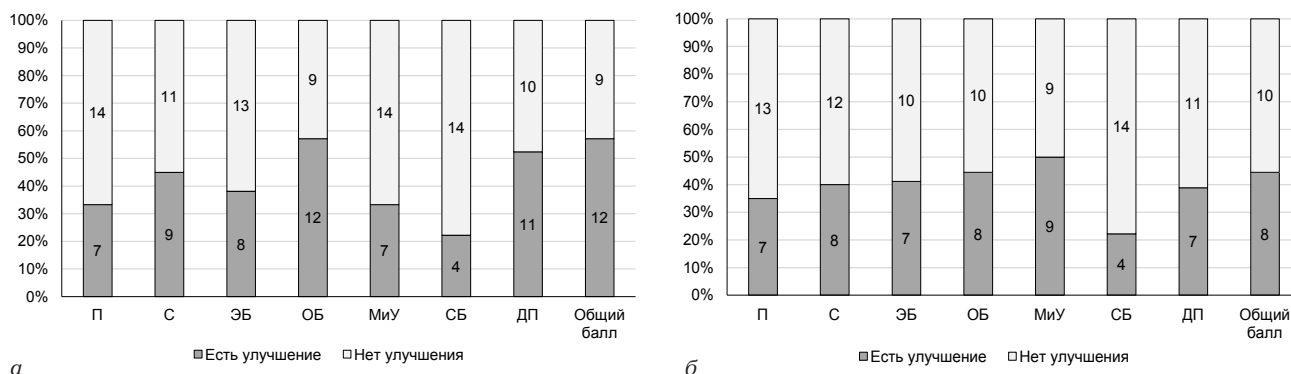


Рис. 2. Распределение пациентов согласно наличию значимого улучшения качества жизни через 12 (а) и 36 месяцев (б) после ВИСТ-АТГСК по шкалам опросника FAMS: П – подвижность; С – симптомы; ЭБ – эмоциональное благополучие; ОБ – общее благополучие; МиУ – мышление и утомляемость; СБ – семейное/социальное благополучие; ДП – дополнительные проблемы

Fig. 2. Distribution of patients according to the presence of significant improvement in the quality of life 12 (a) and 36 months (b) after HDIT-AHSCT according to the scales of the FAMS questionnaire: M – mobility; S – symptoms; EWB – emotional well – being; GWB – general well-being; Th&F – thinking and fatigue; F/SWB – family/social well – being; AP – additional problems

Таблица 4

Средние значения выраженности распространенных симптомов у пациентов с РС до, через 12 месяцев и 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК

Table 4

Means of severity of frequent symptoms in MS patients before, 12 months and 36 months after HDIT-AHSCT

Основные симптомы	До ВИСТ-АТГСК, n = 21		Через 12 мес после ВИСТ-АТГСК, n = 21		Через 3 года после ВИСТ-АТГСК, n = 20	
	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.	Среднее	Ст. откл.
Тяжесть в ногах	5,82	3,45	5,10	3,74	4,70	3,64
Нарушения координации движений при ходьбе	5,55	3,94	5,00	3,48	4,68	3,61
Шаткость походки	5,82	3,97	5,05	3,51	4,75	3,75
Чувство неуверенности при ходьбе	6,05	3,98	5,05	3,56	4,70	3,76
Учащенное мочеиспускание	4,23	3,34	3,19	2,87	4,35	3,03
Плохая переносимость жаркой погоды	5,50	4,31	4,81	3,92	5,32	4,16
Слабость	6,50	3,17	4,48	3,47	4,53	3,60
Чувство постоянной усталости	6,27	3,41	3,62	3,29	4,50	3,69
Быстрая утомляемость при нагрузках	6,95	3,40	5,33	3,44	5,50	3,69
Снижение работоспособности	6,00	3,65	4,67	3,54	4,70	3,79
Снижение концентрации внимания	4,23	2,83	2,95	2,54	2,55	2,61
Трудности с засыпанием	3,91	3,22	3,33	3,35	3,50	3,61

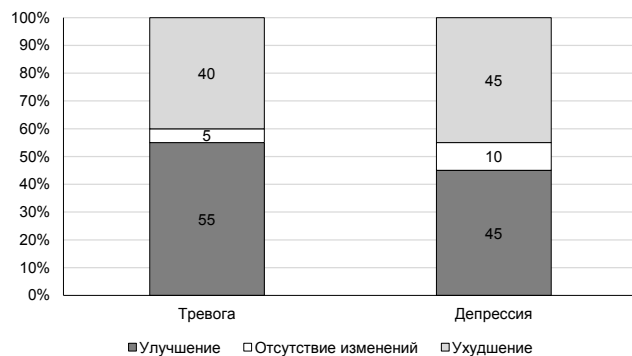


Рис. 3. Распределение пациентов с РС согласно динамике тревоги и депрессии через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК

Fig. 3. Distribution of MS patients according to changes of anxiety and depression at 36 months after HDIT-AHSCT

депрессии, у 2 пациентов (10 %) остался без изменений и у 9 пациентов (45 %) уровень депрессии увеличился (рис. 3).

Выполнен анализ изменений показателей качества жизни у пациентов в группах с **разным клиническим ответом на лечение** — пациенты с улучшением по EDSS через 36 месяцев ($n=10$), пациенты со стабилизацией ($n=5$) и пациенты с ухудшением ($n=4$). Средние значения изменений показателей качества жизни (дельта) по шкалам опросников SF-36 и FAMS через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК представлены на рис. 4, 5.

Как видно из рис. 4 и 5, у пациентов с клиническим улучшением наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросников SF-36, максимальная для шкал боли (Б) и ролевое физическое функционирование (РФФ) (величина эффекта $ES=0,983$ и $0,477$ соответственно), а также по всем шкалам FAMS, максимальная для общего балла (величина эффекта $ES=0,512$) и эмоционального благополучия (ЭБ) ($ES=0,558$). У пациентов с клиническим ухудшением через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК зарегистрирована отрицательная динамика по большинству шкал опросника SF-36 (кроме шкал Ж и РЭФ (ролевое эмоциональное функционирование), по ним показатели улучшились) и для всех шкал FAMS. Максимально выраженная отрицательная динамика зарегистрирована по шкалам Б ($ES=4,125$) и общее здоровье (ОЗ) ($ES=1,108$) опросника SF-36, а также эмоциональное благополучие ($ES=0,508$) и ДП ($ES=0,932$) опросника FAMS. В группе пациентов с клинической стабилизацией отмечалось улучшение по шкалам РФФ, Ж, СФ ($ES=0,348$, $ES=0,228$, $ES=0,944$ соответственно). Без изменений остались показатели по шкале РЭФ ($\Delta=0$) и практически без изменения показатели по шкалам подвижности (П) и симптомов (С) по FAMS ($\Delta=0,4$). При этом у пациентов данной группы имелось ухудшение по шкалам боли ($ES=0,630$) и ОЗ ($ES=0,151$) опросника SF-36, а также шкалам ЭБ ($ES=0,326$), семейное/социальное благо-

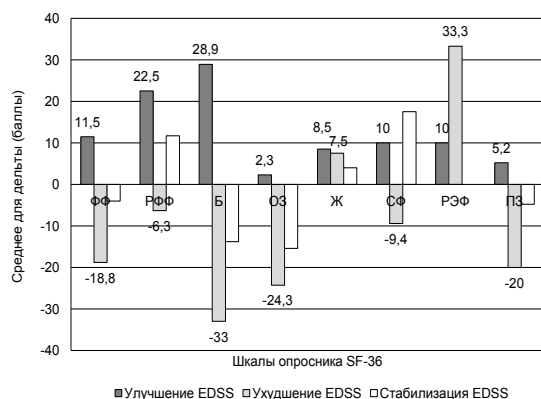
получие (СБ) ($ES=358$) и общего балла опросника FAMS ($ES=0,068$).

В настоящее время ВИСТ-АТГСК для лечения РС и других аутоиммунных заболеваний применяется во многих странах Европы и Америки [16, 17]. В России этот метод для лечения РС применяют с 1999 г. [18, 19], однако он до сих пор не входит в клинические рекомендации. Тем не менее, помимо того, что за последние годы показана высокая эффективность метода при лечении пациентов с рефрактерными к стандартной терапии формами РС, также имеются данные о том, что после ВИСТ-АТГСК наблюдается улучшение качества жизни пациентов [3–5, 20]. Современные требования медицины ориентируются, в том числе, на эффекты лечения, основанные на пациент-ориентированном подходе. В фокусе таких заболеваний — рассеянный склероз, в абсолютном большинстве случаев приводящий к инвалидизации и значимому снижению качества жизни, включая прогрессирующие нарушения физического, психоэмоционального и социального функционирования [11]. Следовательно, для определения эффективности ВИСТ-АТГСК при РС целесообразно оценивать как клиническую эффективность и безопасность, так и качество жизни пациентов.

Согласно предварительным результатам апробации метода ВИСТ-АТГСК в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, в краткосрочной перспективе продемонстрированы его безопасность и эффективность [6]. Через год после ВИСТ-АТГСК наблюдалось уменьшение выраженности неврологического дефицита, стабилизация клинко-лучевой активности РС у большинства пациентов. Улучшение, значительное улучшение и стабилизация состояния по критериям апробационного протокола отмечено у 86 % пациентов, что, в целом, соответствует результатам зарубежных данных [21].

В данной работе проанализированы изменения качества жизни пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. Применение стандартизированных опросников позволило комплексно оценить эффективность процедуры с позиции пациентов.

Через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК имелась тенденция к улучшению показателей качества жизни по всем шкалам общего опросника SF-36 (кроме шкалы общего здоровья, и по большинству шкал специального опросника FAMS). Через 36 месяцев эта тенденция сохранилась. Как и через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК, в исследуемой точке более чем у 50 % пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение качества жизни по шкалам жизнеспособности и социального функционирования опросника SF-36. Похожие тенденции отмечены при анализе данных специального опросника FAMS — улучшение параметров выявлено в основном у пациентов с зафиксированным клиническим улучшением. Представленные изменения показав-



Шкалы SF-36: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ).

Рис. 4. Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам SF-36 через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК по сравнению с исходными значениями

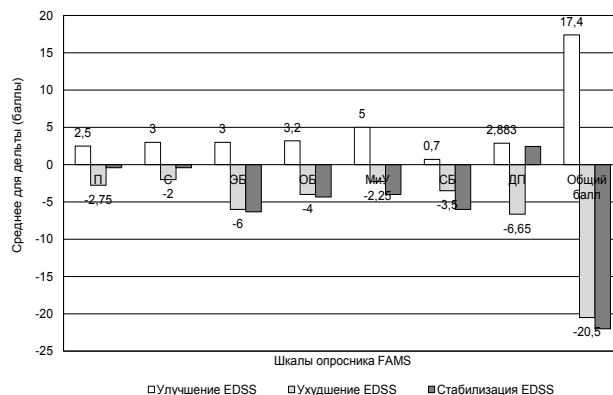
Fig. 4. Mean changes (delta) in quality of life parameters according to the SF-36 scales at 36 months after HDIT-AHSCT as compared with base-line

телей качества жизни по шкалам опросников SF-36 и FAMS в сочетании с ранее представленными данными клинической эффективности метода [6] указывают на тот факт, что максимальный эффект достигается у пациентов, своевременно вошедших на этап ВИСТ-АТГСК [22].

При анализе данных опросника оценки симптомов через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК выявлена тенденция к уменьшению выраженности всех актуальных симптомов, что наблюдалось и через 12 месяцев. При этом, как и через год после ВИСТ-АТГСК, уменьшение слабости являлось статистически значимым. Стоит отметить статистически незначимое усугубление нарушений функций тазовых органов через 36 месяцев, что на этапе отбора на ВИСТ-АТГСК может указывать на потенциальное отсутствие положительной динамики данного патологического состояния. В целом, полученные результаты согласуются с опубликованными данными отечественных и зарубежных исследований [2, 4, 5, 21, 23].

Несмотря на то, что через 3 года после трансплантации у 55 % пациентов ($n = 11$) зарегистрировано уменьшение тревоги, у 40 % ($n = 8$) уровень тревоги увеличился. По уровню депрессии через 36 месяцев после ТГСК зарегистрированы разнонаправленные изменения (по 9 человек (45 %) в группах с улучшением и ухудшением соответственно). Стоит отметить, что увеличение тревоги и депрессии было характерно для пациентов с прогрессирующим типом течения и у всех пациентов с баллом по шкале Эшворта до ТГСК более двух. Данные результаты, вероятно, связаны с недостижением спектра ожиданий пациентов, вошедших на этап трансплантации с выраженной инвалидизацией без данных за активный процесс по результатам МРТ.

Значимым оказался фактор **клинического ответа на лечение: у пациентов с улучшением** ($n = 10$)



Шкалы опросника FAMS: подвижность (П), симптомы (С), эмоциональное благополучие (ЗБ), общее благополучие (ОБ), мышление и утомляемость (МЮ), семейное/социальное благополучие (СБ), дополнительные проблемы (ДП)

Рис. 5. Изменения (дельты) показателей качества жизни по шкалам FAMS через 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК по сравнению с исходными значениями

Fig. 5. Mean changes (delta) in the quality of life parameters according to FAMS scales at 36 months after HDIT-AHSCT as compared with base-line

через 36 месяцев отмечалось улучшение показателей по всем шкалам опросника SF-36, но в особенности физического и ролевого физического функционирования, а также показателя по шкале боли. У пациентов со стабилизацией отмечалась разнонаправленная динамика (особенно стоит отметить улучшение социального функционирования и ухудшение общего здоровья). У пациентов с неэффективностью метода, проявлявшейся усугублением инвалидизации, отмечено ухудшение практически всех параметров, в особенности уровня боли, общего и психического здоровья и физического функционирования.

Результаты посттрансплантационного исследования показали, что по данным опросника FAMS при сравнении параметров методом обобщенных оценочных уравнений значимой динамики в общей группе пациентов, пролеченных методом ВИСТ-АТГСК, не выявлено.

С использованием комплекса стандартизированных опросников проведен анализ динамики качества жизни и спектра симптомов у пациентов с РС, участвовавших в программе клинической апробации метода ВИСТ-АТГСК. У больных РС, которым проведена ВИСТ-АТГСК в рамках апробации метода, через 36 месяцев после трансплантации зафиксировано сохранение качества жизни и снижение выраженности актуальных симптомов, достигнутых к 12 месяцев после лечения.

При анализе групп пациентов с разной клинической эффективностью в срок 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК подтверждена динамика, которая отмечена на более ранних сроках — через 12 месяцев после ВИСТ-АТГСК: у пациентов с клинической эффективностью метода имело место клинически значимое улучшение качества жизни по большинству показателей. На фоне стабилизации состояния большинство показателей качества

жизни были сходными до и после процедуры. При клиническом ухудшении после ВИСТ-АТГСК показатели качества жизни либо не улучшались, либо ухудшались. Представленные данные указывают на целесообразность дальнейшей оптимизации критериев отбора пациентов для ВИСТ-АТГСК с целью получения оптимальных клинических результатов на фоне достигнутого снижения рисков предложенного метода иммунной реконституции [24–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что данные качества жизни остаются стабильно положительными в течение 36 месяцев после ВИСТ-АТГСК и незначимо меняются в сравнении с 12 месяцев от процедуры за исключением таких параметров, как жизнеспособность и социальное функционирование, которые значимо улучшились через 12 месяцев по сравнению с исходными показателями, а через 36 месяцев стали сопоставимы с показателями до ВИСТ-АТГСК.

Через 3 года после ВИСТ-АТГСК зафиксировано значимое уменьшение слабости, чувства постоянной усталости и быстрой утомляемости при нагрузках. Слабость была значимо ниже через 12 и 36 месяцев после трансплантации по сравнению с исходным уровнем. Через 3 года после ВИСТ-АТГСК **уровень тревоги** уменьшился или остался прежним более чем у 50 % пациентов.

Выявлена прямая зависимость динамики клинических характеристик и показателей по шкалам опросника SF-36. При этом значимой динамики через 36 месяцев после ТГСК не выявлено. При анализе показателей по опроснику FAMS значимой динамики в общей группе пациентов не выявлено.

Оценка показателей комплекса опросников качества жизни позволяет подтвердить эффективность и значимость терапии не только с точки зрения объективных клиничко-лучевых параметров, необходимых для доказательной базы метода лечения, но и с позиций пациента, что в условиях хронического прогрессирующего заболевания является неотъемлемым фактором для назначения терапевтического вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis. – P. first results of a pilot study // Bone Marrow Transplant. – 1997. – Vol. 20, № 8. – P. 631–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700944. PMID: 9383225.

2. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы) // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 9–21. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.

3. Giedraitiene N., Gasciauskaite G., Kaubrys G. Impact of autologous HSCT on the quality of life and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis // Sci Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 15404. DOI: 10.1038/s41598-022-19748-7. PMID: 36100664; PMCID: PMC9470541.

4. Roberts F., Hobbs H., Jessop H. et al. Rehabilitation before and after autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for patients with multiple sclerosis (MS): consensus guidelines and recommendations for best clinical practice on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // Front Neurol. – 2020. – Vol. 11. – P. 556141. DOI: 10.3389/fneur.2020.556141. PMID: 33362684; PMCID: PMC7759663.

5. Шевченко Ю. Л., Кузнецов А. Н., Ионова Т. И. и др. Мониторинг параметров качества жизни у больных рассеянным склерозом при проведении высокодозной иммуносупрессивной терапии с трансплантацией кровяных стволовых клеток // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 7–10.

6. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Гавриленко А. Н. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 25–35. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.

7. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) // Bone Marrow Transplant. – 2020. – Vol. 55, № 2. – P. 283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0.

8. Krokavcova M., van Dijk J. P., Nagyova I. et al. Perceived health status as measured by the SF-36 in patients with multiple sclerosis: a review // Scand J Caring Sci. – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 529–38. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2008.00633x.

9. Hays R. D., Sherbourne C. D., Mazel R. M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, MR-162-RC, 1995. URL: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html (accessed 20.10.2022).

10. Hays R. D., Morales L. S. The RAND-36 measure of health-related quality of life // *Ann Med.* – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 350–7. DOI: 10.3109/07853890109002089. PMID: 11491194.

11. Cella D. F., Dineen K., Arnason B. et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument // *Neurology.* – 1996. – Vol. 47, № 1. – P. 129–39. DOI: 10.1212/wnl.47.1.129. PMID: 8710066.

12. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. М.: Изд-во Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, 2021.

13. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67. – P. 361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

14. Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1 (дата обращения 20.07.24).

15. Neurostatus. URL: www.neurostatus.net (accessed: 20.07.24).

16. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs // *Front. Psychol.* – 2013. – Vol. 4. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00863.

17. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Acta Neurol Belg.* – 2018. – Vol. 118, № 2. – P. 161–168. DOI: 10.1007/s13760-018-0905-0. PMID: 29536270.

18. Burman J., Tolf A., Hogglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2018. – Vol. 89, № 2. – P. 147–155. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271.

19. Сизикова С. А., Лисуков И. А., Кулагин А. Д. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Терапевтический архив.* – 2002. – Т. 74, № 7. – P. 22–26.

20. Шевченко Ю. Л., Новик А. А., Кузнецов А. Н., Афанасьев Б. В. и др. Аутологичная трансплантация кроветворных стволовых клеток при рассеянном склерозе: результаты исследования Российской кооперативной группы клеточной терапии // *Неврологический журнал.* – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 11–18.

21. Полушин А. Ю., Лопатина Е. И., Цынченко А. А. и др. Качество жизни больных рассеянным склерозом после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток // *Российский неврологический журнал.* – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 25–35. DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35.

22. Riise T., Mohr D. C., Munger K. L. et al. Stress and the risk of multiple sclerosis // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76, № 22. – P. 1866–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5.

23. Полушин А. Ю., Залылов Ю. Р., Тотолян Н. А., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 53–64. DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7.

24. Bose G., Atkins H. L., Bowman M., Freedman M. S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis // *Mult Scler.* – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 1764–1772. DOI: 10.1177/1352458518802544. PMID: 30251913.

25. Boffa G., Signori A., Massacesi L. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in people with active secondary progressive multiple sclerosis // *Neurology.* – 2023. – Vol. 100, № 11. – P. e1109–e1122. DOI: 10.1212/WNL.00000000000206750.

26. Mariottini A., De Matteis E., Cencioni M. T., Muraro P. A. Haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis: recent advances // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2023. – Vol. 23, № 9. – P. 507–520. DOI: 10.1007/s11910-023-01290-2.

REFERENCES

1. Fassas A., Anagnostopoulos A., Kazis A. et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(8):631–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700944. PMID: 9383225.

2. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature). *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2021;28(4):9–21. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21.

3. Giedraitiene N., Gasciauskaite G., Kaubrys G. Impact of autologous HSCT on the quality of life and fatigue in patients with relapsing multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):15404. DOI: 10.1038/s41598-022-19748-7. PMID: 36100664; PMCID: PMC9470541.

4. Roberts F., Hobbs H., Jessop H. et al. Rehabilitation before and after autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for patients with multiple sclerosis (MS): consensus guidelines and recommendations for best clinical practice on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party, Nurses Group, and Patient Advocacy Committee of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Neurol.* 2020;11:556141. DOI: 10.3389/fneur.2020.556141. PMID: 33362684; PMCID: PMC7759663.

5. Shevchenko Yu. L., Kuznetsov A. N., Ionova T. I. et al. Quality of life monitoring in multiple sclerosis patients undergoing high dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Vestnik Nacionalnogo mediko-hirurgicheskogo Centra N. I. Pirogova.* 2012;7(3):7–10. (In Russ.).

6. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Gavrilenko A. N. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method. *Russian neurological journal.* 2022;27(5):25–35. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.

7. Sharrack B., Saccardi R., Alexander T. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(2):283–306. DOI: 10.1038/s41409-019-0684-0.

8. Krokavcova M., van Dijk J. P., Nagyova I. et al. Perceived health status as measured by the SF-36 in patients with multiple sclerosis: a review. *Scand J Caring Sci.* 2009;23(3):529–38. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2008.00633.x.

9. Hays R. D., Sherbourne C. D., Mazel R. M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, MR-162-RC, 1995. URL: https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR162.html (accessed 20.10.2022).

10. Hays R. D., Morales L. S. The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Ann Med.* 2001;33(5):350–7. DOI: 10.3109/07853890109002089. PMID: 11491194.
11. Cella D. F., Dineen K., Arnason B. et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology.* 1996;47(1):129–39. DOI: 10.1212/wnl.47.1.129. PMID: 8710066.
12. Novik A. A., Ionova T. I. Guidelines for Quality of Life Research in Medicine. 4th ed., rev. and ad. Shevchenko Yu. L., eds. M., Pirogov National Medical and Surgical Centre Publ, 2021. (In Russ.).
13. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
14. Rubricator of clinical recommendations. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/739_1 (accessed: 20.07.24).
15. Neurostatus. URL: www.neurostatus.net (accessed: 20.07.24).
16. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front. Psychol.* 2013;4. DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00863.
17. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2018;118(2):161–168. DOI: 10.1007/s13760-018-0905-0. PMID: 29536270.
18. Burman J., Tolf A., Hogglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):147–155. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316271.
19. Sizikova S. A., Lisukov I. A., Kulagin A. D. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune disease. *Therapeutic Archive.* 2002;74(7):22–26. (In Russ.).
20. Shevchenko Yu. L., Novik A. A., Kuznetsov A. N., Afanasyev B. V. et al. Autologous transplantation of hematopoietic stem cells in multiple sclerosis: results of a study of the Russian cooperative cell therapy group. *Neurological Journal.* 2008;13(2):11–18. (In Russ.).
21. Polushin A. Yu., Lopatina E. I., Tsynchenko A. A. et al. Quality of life of patients with multiple sclerosis after high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Russian neurological journal.* 2024;29(1):25–35. (In Russ.). DOI: 10.30629/2658-7947-2024-29-1-25-35.
22. Riise T., Mohr D. C., Munger K. L. et al. Stress and the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;76(22):1866–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d74c5.
23. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A., Kulagin A. D., Skoromets A. A. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(3):53–64. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2022.3.7.
24. Bose G., Atkins H. L., Bowman M., Freedman M. S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation improves fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019;25(13):1764–1772. DOI: 10.1177/1352458518802544. PMID: 30251913.
25. Boffa G., Signori A., Massacesi L. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in people with active secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2023;100(11):e1109–e1122. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206750.
26. Mariottini A., De Matteis E., Cencioni M. T., Muraro P. A. Haematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple sclerosis: recent advances. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(9):507–520. DOI: 10.1007/s11910-023-01290-2.

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-невролог, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Лопатина Евгения Ивановна**, врач-невролог отделения трансплантации и химиотерапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях Научно-клинического центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1647-1213; **Цынченко Александр Александрович**, врач-гематолог отделения трансплантации и химиотерапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях Научно-клинического центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0015-4777; **Залыалов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, зав. отделением трансплантации и химиотерапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях Научно-клинического центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Скиба Ярослав Богданович**, кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники, научный сотрудник НИЛ нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Никитина Татьяна Павловна**, кандидат медицинских наук, врач-методист отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8279-8129; **Порфирьева Наталья Михайловна**, научный сотрудник Межнационального центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3329-2743; **Ионова Татьяна Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9431-5286; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, доцент, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

Information about authors

Polushin Alexey Yu., Cand. of Sci. (Med.), Chief of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor, Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Lopatina Evgeniya I.**, Nephrologist of the Department of Transplantation and Chemotherapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia),

ORCID: 0000-0003-6715-1213; **Tsynchenko Alexander A.**, Hematologist of the Department of Transplantation and Chemotherapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0015-4777; **Zalyalov Yuri R.**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Transplantation and Chemotherapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Skiba Iaroslav B.**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist of the Clinic, Research Fellow of the Research Laboratory of Neurooncology and Autoimmune Diseases, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Nikitina Tatiana P.**, Cand. of Sci. (Med.), Public Health Specialist of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8279-8129; **Porfirieva Natalia M.**, Research Fellow of Multinational Center for Quality of Life Research (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3329-2743; **Ionova Tatyana I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, Saint Petersburg State University Hospital, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9431-5286; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203; R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head, Professor, B.V. Afanasyev Department of Hematology, Transfusion Medicine and Transplantation with the Course of Pediatric Oncology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136; **Kulagin Alexander D.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the R. M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with the Course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Professor B. V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.



© 2024 Коллектив авторов, 2024
УДК [618.36-007.274 : 618.39]-089
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-56-61>

А. Ю. Ральникова*, В. Ф. Беженарь, Б. В. Аракелян, К. А. Габелова, В. А. Линде,
О. Л. Молчанов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ С ПОЗИЦИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО АКУШЕРСТВА

Поступила в редакцию 25.02.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. В данной статье поднимается вопрос планирования сроков и метода оперативного родоразрешения у беременных с вращением плаценты. Placenta accreta spectrum является одним из самых грозных осложнений беременности, родоразрешение беременных с данной патологией сопровождается массивной кровопотерей, а программируемые поздние преждевременные роды ведут к повышению перинатальной заболеваемости.

Цель — оценить возможность пролонгирования беременности до доношенного срока у пациенток с патологией прикрепления плаценты.

Методы и материалы. Проанализированы 94 истории беременных с вращением плаценты, родоразрешенных с 2017 по 2023 гг. Все пациентки разделены на 4 группы по топографии вращающейся плаценты. Для оценки перинатальных исходов беременные были разделены на 2 группы: 1 группа — беременные, родоразрешенные с 34 по 36 недели гестации (n = 82; 87 %); 2 группа — пациентки, прооперированные в сроки с 37 по 39 недели гестации (n = 12; 13 %). Статистический анализ выполнен с применением программы StatTech v. 4.2.7.

Результаты. Среди беременных, чье родоразрешение завершилось гистерэктомией (n = 32, 100 %), наибольшая часть пациенток с вращением плаценты в области параметриев и шейки матки (n = 12; 43,75 %). Средняя оценка новорожденных в 1-й группе составила на 1-й мин после извлечения — 7 баллов по шкале Апгар и на 5-й мин — 8 баллов по шкале Апгар, во 2-й группе — средняя оценка по шкале Апгар составила 8 и 8 баллов на 1-й и 5-й мин.

Заключение. При подозрении на вращение плаценты с поражением шейки матки, параметриев и нижней части задней стенки мочевого пузыря наиболее вероятно выполнение гистерэктомии. Таким беременным возможно сдвинуть сроки оперативного вмешательства к 37/38 неделям гестации с целью улучшения неонатальных исходов.

Ключевые слова: вращение плаценты, placenta accreta spectrum, PAS, placenta accreta, placenta percreta, placenta increta, топография вращающейся плаценты, диагностика вращающейся плаценты

Для цитирования: Ральникова А. Ю., Беженарь В. Ф., Аракелян Б. В., Габелова К. А., Линде В. А., Молчанов О. Л. Хирургическая тактика родоразрешения при вращении плаценты с позиций перинатального акушерства. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):56–61. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-56-61>.

* Автор для связи: Анна Юрьевна Ральникова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Anna.ralnikova1510@gmail.com.

Anna Yu. Ralnikova*, Vitaly F. Bezhenar, Buzand V. Arakelyan, Karina A. Gabelova,
Viktor A. Linde, Oleg L. Molchanov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

SURGICAL MANAGEMENT OF DELIVERY WITH PLACENTA ACCRETA SPECTRUM FROM THE PERSPECTIVE OF PERINATAL OBSTETRICS

Received 25.02.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. This article raises the issue of planning the timing and method of operative delivery in pregnant women with placenta accreta spectrum. Placenta accreta spectrum is one of the most formidable complications of pregnancy, the

delivery of pregnant women with this pathology is accompanied by massive blood loss, and programmed late premature birth leads to an increase in perinatal morbidity.

The **objective** was to evaluate the possibility of prolonging pregnancy to full term in patients with pathology of placenta accreta spectrum.

Methods and materials. 94 histories of pregnant women with placenta accreta spectrum, delivered from 2017 to 2023, were analyzed. All patients were divided into 4 groups according to the topography of placenta accreta. According to the assessment of perinatal outcomes, pregnant women were divided into 2 groups: group 1 — pregnant women who delivered at 34–36 weeks of pregnancy ($n = 82$; 87 %); group 2 — patients operated on from 37 to 39 weeks of gestation ($n = 12$; 13 %). The statistical analysis was performed using the program StatTech v. 4.2.7.

Results. Among pregnant women whose delivery ended with hysterectomy ($n = 32$, 100 %), the largest proportion of patients had placenta accreta in the area of the parametrium and cervix ($n = 12$, 43.75 %). The average score of newborns in group 1 was 7 points on the Apgar scale at 1 minute after extraction and 8 points on the Apgar scale at 5 minutes; in group 2, the average score on the Apgar scale was 8 and 8 points at 1 and 5 minutes.

Conclusion. If placenta accreta is suspected and involves the cervix, parametrium, and lower part of the posterior wall of the bladder, a hysterectomy is most likely to be performed. For such pregnant women, it is possible to shift the timing of surgical intervention to 37/38 weeks of gestation in order to improve neonatal outcomes.

Keyword: placenta accreta spectrum, PAS, placenta accreta, placenta percreta, placenta increta, topography of placental accreta spectrum disorders, diagnosis of placenta accreta spectrum disorders

For citation: Ralnikova A. Yu., Bezhenar V. F., Arakelyan B. V., Gabelova K. A., Linde V. A., Molchanov O. L. Surgical management of delivery with placenta accreta spectrum from the perspective of perinatal obstetrics. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):56–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-56-61>.

* **Corresponding author:** Anna Yu. Ralnikova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Anna.ralnikova1510@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Урбанизация, современный темп жизни и отсроченное материнство ведут к неуклонному росту хирургической агрессии в акушерстве и гинекологии и возникновению так называемых болезней оперированной матки. Одной из патологий, риск возникновения которой коррелирует с наличием рубца на матке, является placenta accreta spectrum [1–3].

Важной проблемой при ведении беременных с патологическим прикреплением плаценты представляются такие вопросы, как выбор акушерской тактики и срока родоразрешения, предпочтительный метод деваскуляризации матки, сохранение репродуктивной функции [4, 5].

Для решения этих задач первоочередной является своевременная диагностика врастания плаценты. Однако, помимо установления самого факта аномальной инвазии, не менее важно предположить топографию и глубину инвазии плаценты в миометрий [6, 7], что существенно влияет на выбор срока родоразрешения, предоперационную подготовку и предполагаемый объем оперативного вмешательства.

Несмотря на доступность ультразвукового метода исследования, при выявлении аномалий плацентации больше внимания уделяется выполнению МРТ. Это объясняется тем, что при выполнении УЗ-сканирования нам недоступны данные о пространственности процесса при наличии placenta percreta. МР-диагностика позволяет оценить топографические взаимоотношения тканей [8, 9].

J. M. Palacios-Jaraquemada et al. (2022) предложили следующую топографическую классификацию врастания плаценты на основании данных, полученных при МРТ. В проведенном авторами исследовании особое внимание на себя обратил

тот факт, что при наличии плаценты, прорастающей серозную оболочку матки в области шейки, задне-нижней части мочевого пузыря и влагалища, отсутствовали успешно проведенные органосохраняющие операции [8, 10].

В настоящее время рекомендуемым сроком для родоразрешения беременных с врастанием плаценты является промежуток с 34 до 36 недель гестации [3, 11–13]. Основная причина выбора в пользу поздних преждевременных родов против доношенного срока гестации — это увеличение риска экстренного оперативного вмешательства в связи с развитием дородового кровотечения, что особенно актуально для пациенток с центральным предлежанием плаценты, рецидивирующими маточными кровотечениями при беременности и угрожающими преждевременными родами.

Целью нашего исследования явилась оценка возможности пролонгирования беременности до доношенного срока у пациенток с патологией прикрепления плаценты.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Были проанализированы 94 истории пациенток, родоразрешенных с 2017 по 2023 гг. Все беременные были обследованы согласно профильным приказам МЗ РФ, действующими на тот период времени (с 01.11.2012 № 572н и с 20.10.2020 № 1130н). С 28 по 36 недели гестации пациенткам было выполнено МРТ в положении пациенток лежа на спине (МР-томографы с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, в трех ортогональных плоскостях, ориентированных по оси матки и оси плаценты, с использованием стандартных последовательностей (T1, T2-взвешенных изображений, последовательностей с жироводавлением, DWI с $b = 1000$, с задержкой и без задержки дыхания).

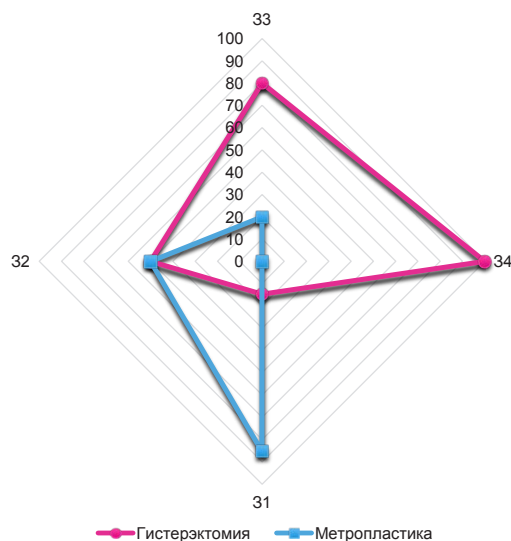


Рис. 1. Операционные исходы в зависимости от топографии врастания плаценты: 31 – группа Z_1 ; 32 – группа Z_2 ; 33 – группа Z_3 ; 34 – группа Z_4

Fig. 1. Surgical outcomes depending on the topography of placenta accreta: 31 – group Z_1 ; 32 – group Z_2 ; 33 – group Z_3 ; 34 – group Z_4

Предпочтительными для родоразрешения выбраны сроки, рекомендуемые РОАГ, FIGO, RCOG.

Большая часть беременных ($n=82$; 87 %) прооперированы в период с 34 по 36 недели гестации, средний срок составил 35 недель и 2 дня, а часть пациенток ($n=12$; 13 %) родоразрешены в сроки с 37 по 39 недели гестации, средний срок – 37 недель 3 дня. Все 12 пациенток были госпитализированы в сроки, предполагающие досрочное родоразрешение, однако, учитывая категорический отказ от преждевременного родоразрешения, наблюдались до операции в условиях стационара. Следует отметить, что в данном пуле пациенток не было беременных с рецидивирующими явлениями угрожающих преждевременных родов и сочетанием предлежания плаценты с ее врастанием.

Всем пациенткам выполнялась профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного (путем внутримышечного введения раствора Дексаметазона по схеме: трехкратное внутримышечное введение 8 мг каждые 8 часов).

Родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения, доступ осуществлялся вне плаценты: «классический» корпоральный или донный доступ по Фритчу, при необходимости с выполнением интраоперационного УЗИ для локализации верхнего края плаценты (УЗ-аппарат bk medical flex focus 800). После лигирования пуповины плацентарный остаток погружался в матку и гистеротомная рана ушивалась непрерывным швом. Далее, после предшествующего блока кровотока путем наложения турникетов на общие подвздошные артерии и подвешивающие связки яичников, либо с использованием баллонной окклюзии инфраренального отдела аорты, выполнялась метропластика.

Все операции проводились под эндотрахеальным наркозом, с вентиляцией по респираторному объему в условиях тотальной миоплегии. В послеоперационном периоде всем родильницам проводилась симптоматическая, утеротоническая, антибактериальная терапия, УЗИ матки и придатков с доплерометрией, УЗДГ сосудов вен нижних конечностей. В послеоперационном периоде отмечены 2 (2,1 %) послеоперационных осложнения: парез кишечника и гематома мягких тканей бедра в зоне установки интродьюсера (доступ по Сельдингеру) – в обоих случаях проведены консервативно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки были разделены на 4 группы по признаку зонирования:

Z_1 – врастание плаценты в переднюю стенку матки, в том числе в область послеоперационного рубца ($n=68$, 72,3 %);

Z_2 – врастание плаценты в заднюю стенку матки ($n=4$, 4,3 %);

Z_3 – врастание плаценты в область мочевого пузыря и параметриев ($n=10$, 10,6 %);

Z_4 – врастание плаценты в область шейки матки и параметриев ($n=12$, 12,8 %).

Врастаний плаценты в области дна матки в нашей выборке не встречалось.

Из 94 беременных с PAS 62 (66 %) удалось выполнить метропластику и 32 (34 %) пациенткам была выполнена вынужденная гистерэктомия.

В структуре беременных, родоразрешение которых завершилось органосохраняющей операцией ($n=32$, 100 %), наименьшую часть составили пациентки с врастанием плаценты в зону Z_2 ($n=2$; 6,25 %), у четверти беременных патологическая инвазия локализовалась в зоне Z_3 ($n=8$; 25 %), 10 пациенток с поражением стенки матки в зоне Z_1 ($n=10$; 31,25 %). Наибольший процент в группе гистерэктомий приходился на женщин с поражением в области параметриев и шейки матки Z_4 ($n=12$; 43,75 %).

Наиболее успешным в плане выполнения пластики миометрия среди пациенток в нашем исследовании были беременные, имеющие инвазию плаценты в область рубца на матке после кесарева сечения ($n=58$; 85,3 %). Самые малочисленные среди когорты метропластики оказались пациентки с врастанием плаценты в группах Z_2 ($n=2$; 3,2 %) и Z_3 ($n=2$; 3,2 %). Ни в одном случае с инвазией плаценты при наличии прорастания шейки матки, вовлечения параметриев и циркулярного врастания не было успешно проведенных органосохраняющих операций Z_4 ($n=0$; 0 %).

При оценке частоты выполнения органосохраняющих операций по группам были получены следующие данные:

– группа Z_1 : метропластика $n=58$; 85,3 % и гистерэктомии $n=10$; 14,7 %;

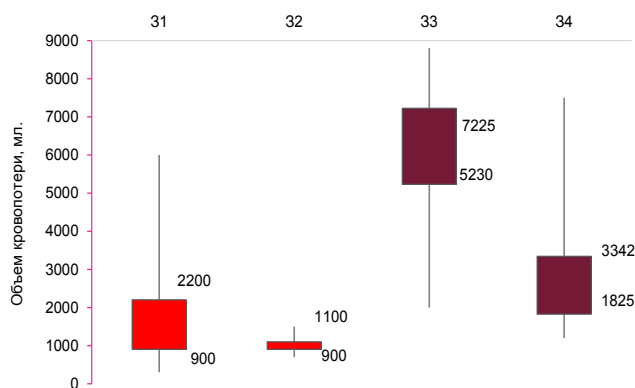


Рис. 2. Кровопотеря (мл) в зависимости от топографии врастания плаценты по зонам: 31 – группа Z_1 ; 32 – группа Z_2 ; 33 – группа Z_3 ; 34 – группа Z_4

Fig. 2. Blood loss (ml) depending on the topography of placenta accreta by zones: 31 – group Z_1 ; 32 – group Z_2 ; 33 – group Z_3 ; 34 – group Z_4

- группа Z_2 : метропластика $n = 2$; 50 % и гистерэктомии $n = 2$; 50 %;
 - группа Z_3 : метропластика $n = 2$; 20 % и гистерэктомии $n = 8$; 80 %;
 - группа Z_4 : метропластика $n = 0$; 0 % и гистерэктомии $n = 12$; 100 %;
- ($p < 0,001$).

Из приведенных выше данных следует, что прогностически в отношении успешности метропластики наиболее благоприятно наличие инвазии плаценты в область рубца на матке (рис. 1).

В случаях, завершенных метропластикой ($n = 58$; 85,3 %), средняя кровопотеря составила 1100,0 (850; 1800) мл, в ситуациях, потребовавших гистерэктомии ($n = 32$, 100 %), кровопотеря составила 3500,0 (2250; 4750) мл, измерения проводились по данным Cell saver в сочетании с гравиметрическим методом.

При анализе кровопотери получены следующие данные, представленные на графике ниже. Максимальные значения кровопотери, встречающиеся в группе Z_1 (6250 мл) и Z_4 (8800 мл), связаны с предварительной попыткой выполнения органосохраняющей операции с последующей вынужденной гистерэктомией, в связи с невозможностью проведения метропластики.

Наименьшие средние кровопотери при оперативном родоразрешении беременных с PAS распределились в группах Z_1 (1200 мл) и Z_2 (1100 мл), вдвое выше в группе Z_4 (2685 мл) и максимальные медианные цифры отмечены в группе Z_3 (6200 мл). Однако стоит отметить, что минимальные потери крови в последней группе определены на уровне 2200 мл (рис. 2).

Течение послеоперационного периода в сравниваемых группах не имело статистических отличий, средняя длительность пребывания в послеродовом отделении составила 7 дней (5;9), более длительные сроки пребывания были обусловлены уровнем анемизации пациентки, временем, необходимым

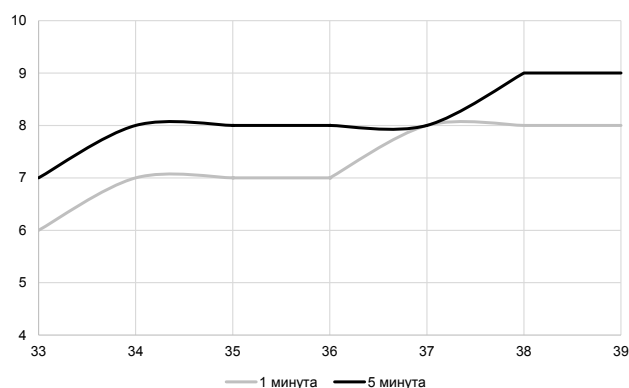


Рис. 3. Оценка по шкале Апгар в группе беременных, родоразрешенных в срок с 34 по 36 недель гестации

Fig. 3. Assessment on the Apgar scale in the group of pregnant women delivered at 34 to 36 weeks of gestation

для достижения целевых показателей крови и двумя осложнениями, описанными выше.

Оценка состояния новорожденных проводилась по шкале Апгар. Срок оперативного вмешательства среди пациенток с врастанием плаценты составил 36 недель (35; 36). Статистических различий в состоянии новорожденных в группах беременных, чье родоразрешение закончилось метропластикой либо гистерэктомией, не было выявлено, что обусловлено тактикой хирургического родоразрешения, предполагающей первым этапом вмешательства – извлечение плода через экстраплацентарный доступ на матке. Медианными значениями явились: на 1-й мин после извлечения – 7 (7; 8) баллов по шкале Апгар и на 5-й мин – 8 (7; 9) баллов по шкале Апгар (рис. 3). В 28 % случаев ($n = 23$) у новорожденных развились дыхательные нарушения, связанные с незрелостью.

Таким образом, при увеличении срока беременности на момент родоразрешения на каждую неделю рост оценки плода по Апгар составляет в 1-ю мин внеутробной жизни на 0,459 баллов, а на 5-ю мин на 0,414 балла. (Использован метод парной линейной регрессии).

У пациенток, родоразрешенных на 2 недели позже сроков ($n = 12$), рекомендованных FIGO, (37,3 + 0,8 недель) оценка по шкале Апгар составила 8 (8; 8) и 8 (8; 9) баллов на 1-й и 5-й мин ($p < 0,001$), что в дальнейшем проявилось в значительном снижении частоты реанимационных пособий новорожденному ($n = 0$) вне зависимости от объема и длительности оперативного вмешательства, кровопотери и топографии врастания плаценты.

ВЫВОДЫ

Учитывая полученные данные, мы можем предполагать, что при наличии патологической инвазии и обильной васкуляризации в области шейки матки и зоны задней стенки мочевого пузыря близ внутреннего зева не представляется возможным

проведение органосохраняющей операции и более раннее родоразрешение с целью их проведения не имеет преимуществ.

У таких пациенток возможно сдвинуть сроки оперативного вмешательства к 37/38 неделям гестации при условии отсутствия других показаний к преждевременному родоразрешению, угрожающих преждевременных родов. Такой подход позволяет улучшить неонатальные исходы.

Тактика отсроченного оперативного родоразрешения оправдана при наличии вращающегося в области внутреннего зева, зоны задней стенки мочевого пузыря близ внутреннего зева, циркулярного вращающегося и/или в сочетании с инвазией плаценты в параметрии.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Conturie C. L., Lyell D. J. Prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. – 2022. – Vol. 34, № 2. – P. 90–99. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000773.
2. Jauniaux E., Kingdom J. C., Silver R. M. A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2021. – Vol. 72. – P. 102–116. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.007.
3. Toussia-Cohen S., Castel E., Friedrich L. et al. Neonatal outcomes in pregnancies complicated by placenta accrete – a matched cohort study // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2024. – Vol. 310. – P. 269–275. DOI: 10.1007/s00404-023-07353-6.
4. Либова Т. А., Аракелян Б. В., Резник В. А. и др. Способ уменьшения объема кровопотери при вращении плаценты. 2 698 051 С1 Российская Федерация.
5. Ральникова А. Ю., Беженарь В. Ф., Аракелян Б. В. и др. Успешное органосохраняющее хирургическое лечение у пациентки с вращением предлежащей плаценты в область рубца на матке // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – Т. 2. – С. 183–9. DOI: 10.18565/aig.2020.2183-189.
6. Волков А. Е., Рымашевский М. А., Андрусенко И. В. Placenta accreta spectrum. Актуальные вопросы диагностики. Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 58–65. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-58-65.

7. Palacios-Jaraquemada J. M., Fiorillo A., Hamer J. et al. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 275–282. DOI: 10.1080/14767058.2020.1716715.

8. Jha P., Pöder L., Bourgioti C. et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders // *European radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 2604–2615. DOI: 10.1007/s00330-019-06617-7.

9. Ральникова А. Ю., Аракелян Б. В., Морозов А. Н. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике вращающейся плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – Т. 12. – С. 125–132. DOI: 10.18565/aig.2023.227.

10. Palacios-Jaraquemada J. M., Nieto-Calvache Á. J., Aryananda R. A., Basanta N. Advantages of individualizing the placenta accreta spectrum management // *Frontiers in Reproductive Health*. – 2023. – Vol. 4. – P. 1096175. DOI: 10.3389/frph.2022.1096175.

11. Bartels H. C., Walsh J. M., Ni Mhuircheartaigh R. et al. National clinical practice guideline: Diagnosis and management of placenta accreta spectrum // *National Women and Infants Health Programme and The Institute of Obstetricians and Gynaecologists*. 2022.

12. Allen L., Jauniaux E., Hobson S. et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2018. – Vol. 140, № 3. – P. 281–290. DOI: 10.1002/ijgo.12409.

13. Placenta accreta spectrum. Obstetric Care Consensus No. 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 132. – P. 259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983.

REFERENCES

1. Conturie C. L., Lyell D. J. Prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2022;34(2):90–99. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000773.
2. Jauniaux E., Kingdom J. C., Silver R. M. A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021;72:102–116. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.007.
3. Toussia-Cohen S., Castel E., Friedrich L. et al. Neonatal outcomes in pregnancies complicated by placenta accrete – a matched cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2024;310:269–275. DOI: 10.1007/s00404-023-07353-6.
4. Libova T. A., Arakelyan B. V., Reznik V. A. et al. A method for reducing the volume of blood loss during placenta accreta. 2 698 051 C1 Russian Federation. (In Russ.).
5. Ralnikova A. Yu., Bezhenar V. F., Arakelyan B. V. et al. Successful organ-sparing surgical treatment in a patient with the placenta previa growing into the uterine scar region. *Obstetrics and gynecology*. 2020;2:183–9. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.2183-189.
6. Volkov A. E., Rymashevsky M. A., Andrusenko I. V. Placenta accreta spectrum. Current issues in diagnostics. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2022;13(4):58–65. (In Russ.). DOI:10.21886/2219-8075-2022-13-4-58-65.
7. Palacios-Jaraquemada J. M., Fiorillo A., Hamer J. et al. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*:

the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2022;35(2):275–282. DOI: 10.1080/14767058.2020.1716715.

8. Jha P., Pöder L., Bourgioti C. et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *European radiology*. 2020;30(5):2604–2615. DOI: 10.1007/s00330-019-06617-7.

9. Ralnikova A. Yu., Arakelyan B. V., Morozov A. N. et al. The potential of magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accrete. *Obstetrics and gynecology*. 2023; 12:125–132. DOI: 10.18565/aig.2023.227.

10. Palacios-Jaraquemada J. M., Nieto-Calvache Á. J., Aryananda R. A., Basanta N. Advantages of individualizing the placenta accreta spectrum management. *Frontiers in*

Reproductive Health. 2023;4:1096175. DOI:10.3389/frph.2022.1096175

11. Bartels H. C., Walsh J. M., Ní Mhuirheartaigh R. et al. National clinical practice guideline: Diagnosis and management of placenta accreta spectrum. National Women and Infants Health Programme and The Institute of Obstetricians and Gynaecologists. 2022.

12. Allen L., Jauniaux E., Hobson S. et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;140(3):281–290. DOI: 10.1002/ijgo.12409.

13. Placenta accreta spectrum. *Obstetric Care Consensus No. 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetrics & Gynecology*. 2018;132:259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983.

Информация об авторах

Ральникова Анна Юрьевна, врач акушер-гинеколог акушерского отделения патологии беременности клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1875-4567; **Беженарь Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Аракелян Бюзанд Вазгенович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2868-7997; **Габелова Карина Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, зав. акушерским отделением патологии беременных клиники акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1282-4544; **Линде Виктор Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6032-1936; **Молчанов Олег Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4407-1543.

Information about authors

Ralnikova Anna Yu., Obstetrician-Gynecologist of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology at the Obstetrics and Gynecology Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1875-4567; **Bezhenar Vitaly F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/ Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Head of the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Arakelyan Buzand V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2868-7997; **Gabelova Karina A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology at the Obstetrics and Gynecology Clinic,, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1282-4544; **Linde Viktor A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6032-1936; **Molchanov Oleg L.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4407-1543.



© ① Ю. М. Кирьянов, В. М. Лебедев, Н. А. Тотолян, 2024
УДК 616.832-004.2-06 : 616.831-005.1
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-62-72>

Ю. М. Кирьянов^{1*}, В. М. Лебедев², Н. А. Тотолян¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Поступила в редакцию 12.05.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Представление о повышенной частоте инсультов у пациентов с рассеянным склерозом (РС) нуждается в уточнении в связи с общими патогенетическими аспектами и рисками иммунотерапии.

Цель — оценить факторы риска, частоту и ошибки диагностики инсультов у больных РС для последующей оптимизации превентивных мер.

Методы и материалы. Выполнена оценка распространенности инсультов, факторов их риска и гипердиагностики в кросс-секционном ретроспективном исследовании 563 пациентов с РС с возрастным цензом ≥ 40 лет.

Результаты. Исследуемая когорта была репрезентативной по гендерному соотношению и вариантам РС. Распространенность инсультов у больных РС в когорте старше 40 лет составила 1,78 %. У 9/10 инсульты были ишемическими и у 1/10 — венозный ишемический инсульт с геморрагией. Ошибочная диагностика инсульта при клинической манифестации РС составила 1,95 %. Частота факторов риска инсульта у пациентов с РС была ниже приводимых в публикациях данных для общей популяции, а наиболее значимыми факторами были ишемическая болезнь сердца (OR = 23,9) и артериальная гипертензия (OR = 7,2).

Выводы. Распространенность инсультов у пациентов с РС может быть ниже, чем в общей популяции. Невысокая частота артериальной гипертензии (25,4 %), ишемической болезни сердца (3,4 %), курения (10,7 %), сахарного диабета (3,2 %), ожирения (9,1 %) — могут влиять на низкие риски инсультов при РС. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — наиболее значимые факторы риска инсульта при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, инсульт, факторы риска инсульта

Для цитирования: Кирьянов Ю. М., Лебедев В. М., Тотолян Н. А. Факторы риска и распространенность инсультов у пациентов с рассеянным склерозом. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2024; 31(2):62–72. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-62-72>.

* **Автор для связи:** Юрий Михайлович Кирьянов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

Yuriy M. Kiryanov^{1*}, Valeriy M. Lebedev², Natalia A. Totolyan¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

RISK FACTORS AND PREVALENCE OF STROKES IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Received 12.05.2024; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Numerous data on increased risk of stroke in people with multiple sclerosis (MS) needs clarification in view of shared pathogenesis and immunotherapy risks.

The **objective** was to assess risk factors, prevalence and misdiagnosis of stroke in MS patients for future prevention optimization.

Methods and materials. Cross-sectional retrospective study of risk factors, prevalence and misdiagnosis of stroke in cohort of 563 MS patients aged 40 years and older.

Results. The cohort under study was representative in terms of gender ratio and MS variants. Stroke rate established as 1.78 % in MS type and gender representative cohort. Ischemic stroke was in 9/10 cases and ischemic venous stroke with hemorrhage in 1/10. Stroke misdiagnosis at MS first presentation estimated as 1.95 %. Stroke risk factors seems to be less prevalent in MS cohort compared to general population, with ischemic heart disease (OR = 23.9) and arterial hypertension (OR = 7.2) as most significant risk indicators.

Conclusion. Stroke prevalence in MS patients may be lower than that in general population. Low rate of arterial hypertension (25.4 %), ischemic heart disease (3.4 %), smoking (10.7 %), diabetes mellitus (3.2 %), and obesity (9.1 %) may influence stroke low rate in MS. Arterial hypertension and ischemic heart disease are the most significant stroke risk factors in MS.

Keywords: multiple sclerosis, stroke, stroke risk factors

For citation: Kiryanov Yu. M., Lebedev V. M., Totolyan N. A. Risk factors and prevalence of strokes in patients with multiple sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):62–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-62-72>.

* **Corresponding author:** Yuriy M. Kiryanov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dontwritehere@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросам риска инсультов у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в последние годы посвящено много публикаций, включая данные систематических обзоров и метаанализов [1–7]. Исходно это было связано с клиническими наблюдениями и предположением, что инсульты, как ишемические, так и геморрагические, встречаются при РС существенно чаще, чем в общей популяции [2, 4–7]. Большинство современных исследований это подтверждают, однако результаты весьма неоднородны, включая исследуемые показатели, и не позволяют сделать однозначные выводы. Обсуждается роль аутоиммунного воспаления и нейровоспаления, характерных для РС, которые могут служить дополнительными патогенетическими факторами развития инсультов у больных с РС [2, 8–11]. Особое место в публикациях занимают возможные риски сосудистых церебральных осложнений, связанные с терапией РС. Некоторые препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС) или глюкокортикостероиды, используемые для купирования обострений, могут увеличивать риски артериальной гипертензии и инсульта [11, 12], FDA drug safety announcement 11-29-2018. Вместе с тем, крайне мало данных о частоте общеизвестных факторов риска развития инсульта в популяциях пациентов с РС, знание которой способствовало бы как лучшему пониманию причин цереброваскулярных осложнений при РС, так и принятию решений по выбору терапии ПИТРС. Еще одним актуальным аспектом проблемы инсультов при РС являются ошибки диагностики [13, 14]. Первое клиническое обострение РС может быть ошибочно расценено как инсульт, особенно у пациентов старших возрастных групп и с сопутствующими факторами риска инсульта. Это приводит к поздней диагностике РС и к позднему началу терапии ПИТРС, поскольку интервал между первым и последующими обострениями РС может составлять несколько лет. С другой стороны, гипердиагностика РС и ошибочное назначение иммунотерапии представляют не менее серьезную проблему.

В мультицентровом исследовании с участием четырех специализированных академических центров анализ случаев ошибочной диагностики РС в общеневрологической практике показал, что пациенты ошибочно получали специфичную для РС иммунотерапию от 1 до 20 лет. Почти в $\frac{1}{3}$ из этих случаев ошибочный диагноз РС был установлен пациентам с церебральной сосудистой патологией [13]. Ошибки диагностики вероятны в случаях заболеваний, при которых нередкими клиническими проявлениями бывают инсульты или инсультоподобные эпизоды, напоминающие обострения РС, а при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга многоочаговый паттерн может включать сочетание МРТ-критериев РС и признаков сосудистой патологии, что затрудняет трактовку нейровизуализационной картины радиологами и отражает объективные трудности диагностики. К этой категории заболеваний, в определенных ситуациях «имитаторов» РС, можно отнести церебральную аутосомно-доминантную артериопатию с инсультами и лейкоэнцефалопатией (ЦАДАСИЛ), первичный и вторичный антифосфолипидный синдром (АФЛС) и некоторые другие состояния, для клинической картины которых характерны инсульты [15]. Уточнение распространенности факторов риска инсультов, частоты развития инсультов у пациентов с РС, а также ошибок диагностики представляется по-прежнему актуальной задачей в условиях роста заболеваемости РС, а также расширения спектра и ранних показаний для иммуносупрессивной терапии РС [15].

Цель исследования — определить показатели факторов риска и частоты инсультов, а также ошибочной их диагностики у пациентов с рассеянным склерозом в смешанной когорте с вероятностными возрастными рисками для оптимизации диагностики и определения необходимости профилактических мероприятий.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Кросс-секционное ретроспективное когортное исследование выполнено с использованием

объединенных данных двух когорт пациентов с рассеянным склерозом, установленным и подтвержденным согласно международным диагностическим критериям W. I. McDonald 2017 [16]. Критериями включения в исследование были: 1) достоверный диагноз РС [16]; 2) первичная медицинская документация содержит демографические данные пациента, даты первых клинических проявлений и подтверждения диагноза РС, данные о неврологических проявлениях обострений, терапии ПИТРС, коморбидности и сосудистых факторах риска; 3) возраст обследуемых 40 лет и старше. Критерием невключения было несоответствие любому из критериев включения в исследование. Исследование выполнялось в период 2019–2023 гг. включительно, в двух референтных центрах со специализацией в области рассеянного склероза: в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ (ПСПбГМУ) и ФГБУН ИМЧ им. Н. П. Бехтерева РАН (ИМЧ РАН). Для сбора и анализа данных медицинской документации было получено одобрение локальных комитетов по этике.

Возрастной ценз обследуемых был определен с учетом известных данных о распределении по возрастным категориям случаев инсульта в популяции [17]. Таким образом, исследование проводилось в когорте больных РС с более высокой вероятностью цереброваскулярных заболеваний, что определялось задачами последующего анализа, не вошедшего в данное исследование. Суммарный анализ включал данные обследования 563 больных РС из двух когорт. Первая когорта, численностью 270 человек, обследованных в ПСПбГМУ, состояла из жителей мегаполиса (Санкт-Петербург), вторая, 293 человека, обследованных в ИМЧ РАН — представляла преимущественно пациентов из разных географических регионов России, различающихся по климатическим и экологическим условиям проживания, а также по этническому составу. Таким образом, суммарно в обследуемой смешанной когорте был представлен широкий спектр известных и вероятных факторов, формирующих риски и особенности развития исследуемых заболеваний. Обследование в референс-центрах, которые имеют большой и многолетний опыт участия в международных клинических исследованиях в области РС, обеспечивало оптимальный уровень достоверности информации, оно включало документированное подтверждение подробных медицинских данных, в том числе различных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета SPSS 26.0. Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей [Q1 и Q3]. Категориальные переменные представлены количеством (N) и процентной долей категорий (%), сравнение долей проводили с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Для оценки риска встречаемости категориальных

дихотомических переменных были рассчитаны отношения шансов (OR) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). При выполнении статистического анализа критический уровень значимости был равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Демографические и клинические данные обследованных лиц представлены в табл. 1.

Распределение по полу пациентов с РС было характерным для этого заболевания: обследовано 165 мужчин и 398 женщин, соотношение мужчин и женщин составило 1:2,4, что характерно для РС и отражает репрезентативность исследуемой когорты в целом. Возраст первых клинических проявлений был несколько выше, чем принято считать, медиана составила 37,0 лет. Более половины случаев составили пациенты с ремиттирующим течением заболевания (РРС) — 315 человек (56,0 %). Более поздняя стадия болезни, с вторичным прогрессированием РС (ВПРС), диагностирована у 187 пациентов (33,2 %). Первично-прогрессирующий вариант течения (ППРС) наблюдался у 61 пациентов (10,8 %), что в целом соответствует современным популяционным исследованиям [18]. Таким образом, по представленным общим клинико-демографическим характеристикам обследованную когорту можно считать в целом типичной для РС.

Группа пациентов с РС, перенесших инсульт, составила 10 человек, что соответствует распространенности инсульта в нашей когорте 1,78 %. Соотношение мужчин ($n=3$) и женщин ($n=7$) в этой группе составило 1 к 2,33, что статистически не отличалось от соответствующего показателя в общей обследованной когорте пациентов с РС. У 3 (30,0 %) пациентов с РС, перенесших инсульт, было ремиттирующее течение (РРС), у 7 (70,0 %) — вторично-прогрессирующее (ВПРС), соответствующее более поздним патофизиологическим стадиям болезни при большей ее длительности. Средний возраст на момент развития инсульта у пациентов с РС составил 52,7 лет. В большинстве случаев инсульты были ишемическими — у 9 из 10 больных, в одном случае венозный инсульт типично сопровождался как зоной ишемии, так и вторичными гемorragиями. Повторные инсульты развились в 2 наблюдениях. Клинико-демографические показатели группы пациентов с РС, у которых развился инсульт, представлены в табл. 2.

Из 10 больных с РС, перенесших инсульт, у 9 были нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Указания на патогенетический вариант инсульта не всегда были доступны из первичной документации, однако в большинстве случаев они предположительно были атеротромботическими с учетом коморбидности, и в 2 из 9 случаев у пациентов с аритмиями указан кардиоэмболический вариант. В 1 случае у молодой пациентки

Таблица 1

Демографические и клинические характеристики пациентов с рассеянным склерозом

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients with multiple sclerosis

Признак	Женщины	Мужчины	Вся группа
Пол, n (%)	398 (70,7 %)	165 (29,2 %)	563 (100 %)
Возраст, лет медиана [Q1 – Q3]	48,5 [44,0 – 55,0]	48,0 [42,0 – 54,0]	48,0 [43,0 – 55,0]
Возраст клинического дебюта, лет медиана [Q1 – Q3]	38,0 [29,0 – 44,0]	36,0 [30,0 – 42,0]	37,0 [29,0 – 44,0]
РРС, n (%)	234 (58,8 %)	81 (49,1 %)	315 (56,0 %)
ВППРС, n (%)	129 (32,4 %)	58 (35,2 %)	187 (33,2 %)
ППРС, n (%)	35 (8,8 %)	26 (15,8 %)	61 (10,8 %)

Примечание: РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; ВППРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ПППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз.

Таблица 2

Характеристики пациентов с рассеянным склерозом (РС), у которых развился инсульт, n=10

Table 2

Characteristics of patients with multiple sclerosis (MS) who developed a stroke, n=10

№	Пол	Тип течения РС	Длительность РС на момент развития инсульта, лет	Возраст на момент развития инсульта, лет	Тип инсульта	Факторы риска инсульта*	ПИТРС	
1	ж	ВППРС	4	51	Ишемический	АГ, курение, АИТ	Интерферон-b	
2	ж	ВППРС	7	54	Ишемический	АГ, курение	Интерферон-b	
3	ж	ВППРС	20**	67, 69, 71	Ишемический (ВББ, СМА)	АГ, ИБС, аритмия, СД, дислипидемия, мигрень, АИТ	—	
4	ж	РРС	6	53	Ишемический (СМА)	АГ, курение, ожирение, дислипидемия	Глатирамера ацетат	
5	м	РРС	33	52	Ишемический (тромбоз ВСА)	—	Интерферон-b	
6	м	ВППРС	8	60	Ишемический (тромбозмболия ЗМА)	ИБС (ОИМ), аритмия, дислипидемия	Алемтузумаб	
7	ж	ВППРС	15	60	Ишемический (ВББ)	АГ, ИБС	—	Гепатит В
8	м	ВППРС	14	55	Ишемический (тромбозмболия СМА + ВББ)	АГ, ИБС (ОИМ), аневризма бифуркации ОСА	Митоксантрон	
9	ж	ВППРС	— 3**	32, 35	Ишемический (СМА, ВББ)	—	—	Исключали ЦАДАСИЛ
10	ж	РРС	21	43	Венозный (ишемия + геморрагии)	—	Глатирамера ацетат	

Примечание: * — некоторые факторы риска инсульта считаются спорными (мигрень, аутоиммунный тиреоидит), однако они включены в связи с дифференциально-диагностическим алгоритмом; ** — длительность проявлений РС на момент первого инсульта; АГ — артериальная гипертензия; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; ВББ — вертебрально-базилярный бассейн; ВППРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ВСА — внутренняя сонная артерия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОСА — общая сонная артерия; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; СД — сахарный диабет; СМА — средняя мозговая артерия; ЦАДАСИЛ — церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией.

Таблица 3

Факторы риска инсульта в группах пациентов с рассеянным склерозом

Table 3

Stroke risk factors in MS patient's groups

Фактор риска	Пациенты с РС без инсульта (N = 553), N (%)	Пациенты с РС, перенесшие инсульт (N = 10), N (%)	Общая группа пациентов с РС (N = 563), N (%)	Точный критерий Фишера P=OR (95 % ДИ)
Артериальная гипертензия	136 (24,6 %)	7 (70,0 %)	143 (25,4 %)	P = 0,004 OR = 7,2 (1,8 – 28,1)
Ишемическая болезнь сердца	15 (2,7 %)	4 (40,0 %)	19 (3,4 %)	P < 0,0001 OR = 23,9 (6,1 – 93,7)
Хроническая сердечная недостаточность	6 (1,1 %)	—	6 (1,1 %)	P = 1,000
Аритмии	23 (4,2 %)	2 (20,0 %)	25 (4,4 %)	P = 0,068
Курение	57 (10,3 %)	3 (30,0 %)	60 (10,7 %)	P = 0,081
Дислипидемии	84 (15,2 %)	3 (30,0 %)	87 (15,5 %)	P = 0,190
Ожирение	50 (9,0 %)	1 (10,0 %)	51 (9,1 %)	P = 1,000
Сахарный диабет, II тип	16 (2,9 %)	—	16 (2,8 %)	P = 1,000
Сахарный диабет, I тип*	2 (0,4 %)	—	2 (0,4 %)	P = 1,000
Аутоиммунный тиреоидит*	57 (10,3 %)	2 (20,0 %)	59 (10,5 %)	P = 0,282
Мигрень без ауры*	24 (4,3 %)	—	24 (4,3 %)	P = 1,000
Мигрень с аурой*	2 (0,4 %)	1 (10,0 %)	3 (0,5 %)	P = 1,000

* — представленные коморбидные заболевания включены либо как возможные факторы риска инсульта, либо для уточнения фактора риска (варианты диабета и мигрени).

43 лет развился неуточненный венозный инсульт с ишемией и вторичными гемorragиями без указаний в медицинских документах на известные факторы риска венозных инсультов.

Частота модифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с РС представлена в табл. 3. В группе пациентов с РС, перенесших инсульт, наиболее частым фактором риска инсульта была артериальная гипертензия — у 7/10 (70,0 %), что существенно выше, чем у пациентов с РС без инсульта: OR = 7,2 (95 % ДИ: 1,8 – 28,1). Следующий по частоте фактор риска — ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 4/10 (40,0 %), но в сравнении с больными РС без инсульта этот фактор был наиболее значимым: OR = 23,9 (95 % ДИ: 6,1 – 93,7). ИБС сопровождалась развитием инфаркта миокарда у 2 мужчин (20,0 %) и аритмией у 2/10 (20,0 %) пациентов. Курение было фактором риска у 3 женщин (30,0 %), дислипидемия у 3/10 (30,0 %) пациентов, ожирение у 1/10 (10,0 %) пациентов. Сопутствующие заболевания, которые рассматривают как возможные факторы риска инсульта, включали аутоиммунный тиреоидит у 2/10 (20,0 %) человек.

У 2 пациенток развились повторные инсульты. В 1 случае женщина с большой длительностью РС и умеренным уровнем инвалидизации перенесла 3 нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу: 2 в вертебрально-базилярном и один в каротидном бассейнах, с вероятностью тромбоэмболии. У нее имели место сочетанные риски, включавшие несколько сосудистых и не-

сколько дисметаболических факторов (пациентка 3 в табл. 2). Это была единственная пациентка, у которой инсульты развились относительно поздно — в 69 лет, 71 и 73 года. Второй случай был сложным для диагностики, поскольку исходно у молодой женщины в возрасте 32 лет в отсутствие общеизвестных факторов риска развился ишемический инсульт, за 3 года до первых симптомов РС, в связи с чем у нее исключали ЦАДАСИЛ, однако генетический анализ и данные МРТ не подтвердили этот диагноз. Повторный инсульт у этой пациентки в другом сосудистом бассейне развился спустя 3 года, когда РС уже был выявлен клинически и подтвержден критерияльно, включая типичные очаги в спинном мозге по данным МРТ (что в целом нехарактерно для сосудистых заболеваний нервной системы) и наличие олигоклональных иммуноглобулинов в цереброспинальной жидкости.

При сравнении показателей факторов риска инсульта в общей группе пациентов с РС и у пациентов с РС, перенесших инсульт, выявлены различия (табл. 3).

Значимость анализируемых факторов, повышающих вероятность развития инсульта, доказана и хорошо известна. В нашем исследовании в связи с низкой частотой инсультов в когорте пациентов с РС трудно убедительно оценить реальное значение каждого из этих факторов. Тем не менее, в группе пациентов с РС, перенесших инсульт, по сравнению с пациентами РС без инсульта, с большей частотой встречались сосудистые факторы

риска: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Также часто зарегистрированы дислипидемии и фактор курения.

В общей когорте 563 пациентов с РС обращает на себя внимание невысокая частота сердечно-сосудистых факторов риска, а именно: артериальной гипертензии — у 25,4 % пациентов, ИБС — 3,4 %, ожирения — 9,1 %, сахарного диабета (I + II типов) — 3,2 % и курения — 10,7 %. Эти особенности могут быть связаны с низкой частотой инсультов у пациентов с РС.

Кроме риска развития инсультов, другого рода проблемы могут отрицательно повлиять на тяжесть и сроки нарастания инвалидизации у больных РС, а именно — ошибки диагностики инсультов. В нашей когорте пациентов с РС сравнительно часто первое клиническое обострение (первый эпизод неврологической дисфункции) был ошибочно диагностирован как инсульт: в 11 случаях из 563 (1,95 %), причем большинству пациентов выполняли компьютерную томографию с целью уточнения характера заболевания. У пациентов с уже установленным диагнозом РС при повторных обострениях ошибочная диагностика инсульта отмечена в 4 случаях (0,71 %). Если в дебюте РС диагностические ошибки отчасти могли быть связаны с недостаточным опытом диагностики демиелинизирующего процесса, то при уже установленном РС обострения, которые были расценены как инсульт, проявлялись быстрым развитием симптомов, синдромально сходных с территориальными инсультами. У всех этих пациентов впоследствии инсульт не был подтвержден анализом клинической картины и данными нейровизуализации.

Вопросы сердечно-сосудистой коморбидности при рассеянном склерозе, включая инсульты, являются предметом ряда исследований последних лет. В большинстве публикаций обсуждаются данные о более высокой частоте инсультов при рассеянном склерозе по сравнению с общей популяцией [1–4]. Для Российской популяции эта тема, практически не освещенная в научной печати, безусловно, является не менее актуальной по ряду причин. Во-первых, развитие инсульта у пациента с обострениями РС может представлять диагностическую проблему из-за возможного сходства симптомов нарушения мозгового кровообращения с симптомами обострения РС. А упущенное для диагностики инсульта время влечет за собой потенциально драматическое усиление необратимой инвалидизации на фоне такого инвалидизирующего заболевания, как РС. Во-вторых, ошибки дифференциальной диагностики демиелинизирующего и сосудистого процесса на этапе первого клинического эпизода также чреваты либо отложенным началом терапии ПИТРС, если не диагностирован РС, либо необоснованным назначением ПИТРС при ошибочной диагностике РС в случаях церебральных васкулопатий, например, ЦАДАСИЛ. В-третьих, учитывая,

что сосудистая коморбидность у пациентов с РС увеличивает риски его неблагоприятного течения [19], необходимо представление о ее реальной частоте для планирования профилактических мероприятий. В-четвертых, необходимо понимание рисков и причин цереброваскулярных заболеваний у больных РС, включая факторы риска, которые могут быть модифицированы.

Анализируемая нами объединенная когорта имеет преимущества с точки зрения репрезентативности полученных данных. Она представлена в равной степени как жителями мегаполиса, так и лицами, проживающими в регионах, существенно отличающихся по климатогеографическим, экологическим и социально-медицинским условиям. Также полученные в ходе исследования данные отражают углубленный анализ медицинских документов и анамнеза, поскольку пациенты исходно обследовались в референтных центрах РС с целью уточнения диагноза, определения показаний и рисков назначения иммуносупрессивной терапии ПИТРС, либо для отбора в клинические исследования. Эти цели диктовали необходимость учета возможных факторов риска и коморбидности. Ограничением полученных в нашем исследовании данных может быть вероятность ошибок, связанных с низкой частотой исследуемых параметров в относительно небольшой когорте больных РС.

Частота развития инсульта у пациентов с рассеянным склерозом. В результате анализа данных 563 пациентов с РС выявлено 13 подтвержденных случаев острого нарушения мозгового кровообращения у 10 пациентов. Распространенность инсультов у пациентов с РС в обследованной нами объединенной когорте оказалась невысокой и составила 1,78 %. В основном инсульты развивались при большой длительности демиелинизирующего заболевания, возраст на момент инсульта у $8/_{10}$ (80,0 %) пациентов варьировал от 51 до 71 года. У $7/_{10}$ (70,0 %) пациентов было вторично-прогрессирующее течение РС. Полученные нами данные о низкой частоте инсультов у больных РС и о развитии их при большой длительности заболевания не согласуются с большинством публикаций. В одном из первых крупных исследований на основе датского регистра РС [5] частота инсультов при РС была выше, чем в популяции, особенно у пациентов молодой и средневозрастной групп, в первые годы после установления диагноза РС. В более позднем исследовании, на основе шведского регистра [6], также выявлена более высокая частота инсультов у пациентов с РС, особенно вскоре после подтверждения диагноза РС, хотя авторы с осторожностью интерпретируют полученные результаты относительно ранних сроков развития инсульта, обсуждая риски системной ошибки. Авторы опубликованного в 2023 г. критического обзора литературы [7] оценили ряд наблюдательных исследований, в которых также показано, что

инсульт у пациентов с РС встречается чаще, чем в общей популяции. В обзоре подчеркивается, что с учетом инвалидизирующего характера обоих заболеваний необходимо исследование причин повышенной частоты инсультов у пациентов с РС для разработки профилактических мероприятий. При этом в ряде работ обсуждается возможная общность и однонаправленность механизмов, участвующих как в патогенезе РС, так и в рисках инсульта, включая различные аспекты воспаления и эндотелиальную дисфункцию [2]. Для РС воспаление и нейровоспаление признаны основными процессами, которые определяют не только хроническое течение и прогрессирование болезни, но и мишени для терапии [20, 21]. Роль нейровоспаления при инсультах активно исследуется в последние годы [8–10, 22, 23], и общность нейровоспалительных механизмов сосудистого и демиелинизирующего заболеваний может стать отправной точкой для разработки новых подходов к терапии. В подтверждение перспективности этого направления можно отметить, что в ряде исследований анализируется возможное влияние одобренной терапии ПИТРС на цереброваскулярные риски [11, 24]. Кроме того, препараты для лечения РС, например, натализумаб и финголимод, исследуются по другим показаниям, в частности, для терапии инсульта [25–27].

Анализ соотношения распространенности инсульта у пациентов с РС по сравнению с общей популяцией в Российской Федерации (РФ) затруднителен. Это связано с рядом причин, одна из которых — отсутствие в открытых источниках данных о распространенности инсультов в РФ, поскольку этот показатель используется в основном для оценки бремени заболеваний с хроническим, пожизненным течением. В отчетной статистической документации и публикациях в РФ используются показатели, более актуальные для инсульта как ургентной патологии с потенциально высоким уровнем инвалидизации и смертности, включая данные о заболеваемости, смертности и исходах по степени инвалидизации, что отражено в Клинических рекомендациях Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 [28]. Работ, в которых анализировался наиболее простой, «скрининговый» показатель распространенности инсульта у пациентов с РС, немного, но и в них частота инсульта существенно выше, чем в нашем исследовании. Так, например, по международным статистическим данным распространенность инсульта в США составляет 3,3 % [29], а при сравнении показателей заболеваемости инсультом между США и РФ, по данным системного анализа Global Burden of Disease Study, 2019 [30] в США она составляет 64–100,5, а в РФ — 196,2–218,3 на 100 000 населения, что определенно превышает показатели США. Приведенные данные косвенно свидетельствуют о том, что и распро-

страненность инсультов в РФ может быть выше, чем в США. Таким образом, невысокая частота инсультов у пациентов с РС в нашем исследовании не согласуется с большинством опубликованных данных, и, следовательно, требует углубленного анализа причин, среди которых могут быть как ограничения, связанные с возрастными различиями популяций, так и различия в частоте и влиянии факторов риска развития инсульта.

Факторы риска развития инсульта у пациентов с рассеянным склерозом. В группе 10 пациентов с РС, перенесших инсульт, частота потенциально модифицируемых факторов риска инсульта была высокой. Артериальная гипертензия имела место в 70,0 % случаев, ишемическая болезнь сердца в 40,0 %, дислипидемии в 30,0 %. Длительное курение в этой группе также было фактором риска у 30,0 % пациентов. Данные, представленные на малом количестве наших наблюдений, тем не менее, сходны по частоте этих факторов риска с результатами крупных исследований в группах лиц, перенесших инсульт [31]. Напротив, другие известные факторы риска инсульта у пациентов с РС, перенесших инсульт, наблюдались редко: ожирение в 1 случае (10,0 %) и сахарный диабет в 1 случае (10,0 %). В целом же наши данные не только согласуются с данными исследований ряда факторов риска инсульта (у лиц, перенесших инсульт) в общей популяции, но и отражают несомненную значимость этих факторов для больных рассеянным склерозом.

При анализе факторов риска в группе больных РС, у которых не было инсульта (553 человека), их частота оказалась невысокой, а именно: артериальная гипертензия наблюдалась в 24,6 % случаев, ИБС — в 2,7 %, курение — в 10,3 %, дислипидемии в 15,2 %, ожирение — в 9,0 %, сахарный диабет I и II типов — в 3,3 %. Сравнение с данными в популяции в РФ затруднительно в связи с их неоднородностью: в одних исследованиях анализируемые факторы не идентичны тем, которые учитывались в нашей когорте (например, из аритмий учитывалась только фибрилляция предсердий, или аритмии в комбинации с ИБС, или различные лабораторные показатели дислипидемий, нарушений углеводного обмена) [32]; в других исследованиях проводился анализ в определенных возрастных и гендерных подгруппах [32, 33]. Так, при исследовании большой когорты жителей мегаполиса в возрасте от 40 до 59 лет распределение факторов риска цереброваскулярных заболеваний было следующим: артериальная гипертензия у женщин и мужчин наблюдалась в 45,0 и 48,1 % случаев соответственно, ИБС — в 7,7 и 5,0 %, курение — в 25,9 % и 40,4 % соответственно, дислипидемии (за счет холестерина) в 43,2 % и 32,7 % соответственно, ожирение — в 34,1 % и 28,2 % соответственно, сахарный диабет II типа — в 2,7 % и 3,8 % соответственно [32]. Эти показатели, несмотря на невозможность статистиче-

ского сравнения с нашей когортой пациентов с РС, в целом демонстрируют более высокий уровень частоты некоторых сосудистых, поведенческих и метаболических факторов риска инсультов в популяции, близкой по демографическим показателям к исследуемой нами когорте. Та же тенденция по ряду показателей выявлена для групп пациентов с РС и инсультом с одной стороны (табл. 3) и лиц с инсультом (без РС) — с другой [33]. А именно, в группе 247 мужчин в возрасте 45–74 лет, перенесших ишемический инсульт, частота факторов риска была следующей: артериальная гипертензия 97,2 %; ИБС 27,9 %; курение 43,8 %; сахарный диабет II типа 27,5 %; дислипидемия 80,6 %; ожирение 41,3 %. Анализ причин вероятных различий частоты факторов риска инсульта у пациентов с РС и в общей популяции возможен только при проведении соответствующего прямого сравнительного клинико-эпидемиологического исследования. Если предположить, что частота модифицируемых факторов риска инсульта у пациентов с РС по разным причинам действительно ниже, чем в сравнимой по демографическим показателям популяции, то это отчасти может объяснить, почему и показатель частоты инсультов у пациентов с РС более низкий.

Некоторым факторам риска, традиционным для цереброваскулярных заболеваний, в последние годы посвящено немало исследований в когортах пациентов с РС, включая данные, анализируемые в крупных клинических исследованиях [19]. О негативном влиянии как на риски развития РС, так и на риски его неблагоприятного течения, неоднократно получены доказательства для таких факторов, как артериальная гипертензия и курение. Существенно повышает риск развития РС ожирение в пубертатном возрасте [34]. Большое внимание уделяется вопросам возрастания рисков при взаимодействии потенциально модифицируемых сосудистых, метаболических и средовых факторов с генетическими факторами предрасположенности к РС [34]. Таким образом, проблема факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по результатам многих исследований демонстрирует общность с проблемами риска развития и прогрессирования РС, что подтверждает актуальность дальнейших исследований в этой области с позиций как фундаментальной, так и практической медицины.

Ошибочная диагностика инсультов. В тех случаях, когда инсульты представляют лишь часть спектра клинических проявлений цереброваскулярного заболевания, особенно с поражением мелких сосудов и соответствующими изменениями на МРТ, они могут быть ошибочно интерпретированы как проявления РС. По данным мультицентрового исследования с участием четырех академических центров со специализацией в области РС было показано, что в 29 % случаев ошибочной диагностики

РС имели место цереброваскулярные заболевания: мигрень (в том числе в комбинации с другим заболеванием), неэмболические инсульты, ЦАДА-СИЛ, болезнь мойя-мойя, болезнь Бехчета, цереброваскулярная болезнь с поражением мелких сосудов [13]. В нашей когорте подобных ошибок не ожидалось в связи с критериями отбора только достоверных случаев РС, однако в реальной клинической практике это представляет не частую, но потенциально неблагоприятную ситуацию. По результатам нашего исследования мы могли оценить противоположную проблему — когда диагноз РС устанавливали с опозданием в связи с ошибочной трактовкой первого эпизода неврологической дисфункции как острого нарушения мозгового кровообращения. В нашей когорте больных РС первое клиническое обострение было ошибочно диагностировано как инсульт в 11 случаях (1,95 %), что повлекло за собой позднее начало терапии ПИ-ТРС. Проблема первого неврологического эпизода, расцененного как инсульт, состоит в последующей поздней диагностике РС (нередко спустя несколько лет, после второго обострения) и позднем старте терапии. Это может ухудшать отдаленные исходы заболевания. Но даже при установленном диагнозе РС не исключена ошибочная диагностика инсульта при последующих обострениях как в связи с особенностями клинических проявлений, так и в связи с трудностями интерпретации данных МРТ. В наших наблюдениях таких случаев было 4 (0,71 %). С учетом современных требований по организации медицинской помощи при инсульте ошибочный диагноз инсульта при обострении РС является в определенной степени «благоприятной» ошибкой, поскольку комплекс требуемых мероприятий, включая нейровизуализацию, позволяет не только быстро исключить диагноз острого сосудистого эпизода, но и не пропустить инсульт, если он развился. В наших наблюдениях инсультов у 10 пациентов с РС трудности диагностики сосудистой патологии были лишь в 1 случае венозного инсульта.

ВЫВОДЫ

Распространенность инсультов у пациентов с рассеянным склерозом в возрастной группе старше 40 лет составила 1,78 %, что может быть ниже, чем в общей популяции.

Ошибочная диагностика инсульта при рассеянном склерозе наиболее вероятна при первых клинических проявлениях демиелинизирующего заболевания и составляет до 2 % всех клинических дебютов рассеянного склероза.

Модифицируемые факторы риска цереброваскулярных заболеваний у пациентов с рассеянным склерозом имеют невысокую частоту, включая артериальную гипертензию (25,4 %), ишемическую болезнь сердца (3,4 %), курение (10,7 %), сахарный диабет (3,2 %) и ожирение (9,1 %), что может влиять

на низкую частоту инсультов у пациентов с рассеянным склерозом.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с пациентами без этих коморбидных состояний могут значимо повышать риск инсульта с отношением шансов 7,2 и 23,9 соответственно.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murtonen A., Kurki S., Hänninen K. et al. Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections // *Mult Scler Relat Disord.* – 2018. – Vol. 19. – P. 109–114. DOI: 10.1016/j.msard.2017.10.019. PMID: 29190573.
2. Hong Y., Tang H. R., Ma M. et al. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis // *BMC Neurol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 139. DOI: 10.1186/s12883-019-1366-7. PMID: 31234793; PMCID: PMC6591845.
3. Yang F., Hu T., He K. et al. Multiple sclerosis and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 861885. DOI: 10.3389/fimmu.2022.861885. PMID: 35371017; PMCID: PMC8964627.
4. Schoeps V. A., Waubant E., Singh N. Stroke Outcomes and hyperacute treatment utilization in multiple sclerosis // *Mult Scler Relat Disord.* – 2023. – Vol. 69. – P. 104444. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104444. PMID: 36493560.
5. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study // *Neuroepidemiology.* – 2010. – Vol. 35, № 4. – P. 267–274. DOI: 10.1159/000320245.
6. Roshanifefat H., Bahmanyar S., Hillert J. et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study // *Eur J of Neurol.* 2014. – Vol. 21, № 11. – P. 1353–1388. DOI: 10.1111/ene.12518.
7. Doskas T., Dardiotis E., Vavougiou G. D. et al. Stroke risk in multiple sclerosis. – P. a critical appraisal of the literature // *Int J Neurosci.* – 2023. – Vol. 133, № 10. – P. 1132–1152. DOI: 10.1080/00207454.2022.2056459. PMID: 35369835.
8. Wang H., Zhang S., Xie L. et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke // *Int Immunopharmacol.* – 2023. – Vol. 120. – P. 110332. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110332. PMID: 37253316.
9. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, № 7. – P. e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986. PMID: 37519706; PMCID: PMC10372247.
10. Coveney S., McCabe J. J., Murphy S. et al. Anti-inflammatory therapy for preventing stroke and other vascular events after ischaemic stroke or transient ischaemic attack // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. CD012825. DOI: 10.1002/14651858.CD012825.pub2. PMID: 32392374; PMCID: PMC7261652.
11. Сиверцева С. А., Приленская А. М., Сиверцев М. Ю. и др. Риск развития ишемического инсульта у больных рассеянным склерозом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2018. – Т. 118, № 8, Вып. 2. – С. 88–94. DOI: 10.17116/jnevro201811808288. PMID: 30160674.
12. D'haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis // *The Lancet Neurology.* – 2011. – Vol. 10, № 7. – P. 657–666. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70105-3.
13. Solomon A. J., Bourdette D. N., Cross A. H. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study // *Neurology.* – 2016. – Vol. 87, № 13. – P. 1393–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003152. PMID: 27581217; PMCID: PMC5047038.
14. Solomon A. J., Naismith R. T., Cross A. H. Misdiagnosis of multiple sclerosis, Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice // *Neurology.* – 2019. – Vol. 92. – P. 26–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006583.
15. Brownlee W. J., Hardy T. A., Fazekas F., Miller D. H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10076. – P. 1336–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.
16. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald Criteria // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
17. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *Int J Stroke.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917. PMID: 34986727.
18. Cree B. A. C., Oksenberg J. R., Hauser S. L. Multiple sclerosis: two decades of progress // *The Lancet Neurology.* – 2022. – Vol. 21, № 3. – P. 211–214. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00040-0.
19. Неофидов Н. А., Тоголян Н. А., Шумилина М. В., Скоромец А. А., Евдошенко Е. П. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение рассеянного склероза (обзор литературы) // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2019. – Т. 26, № 3. – С. 31–42. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.
20. Yang J. H., Rempe T., Whitmire N. et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis // *Front. Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 824926. DOI: 10.3389/fneur.2022.824926.
21. Cree B. A. C., Hartung H. P., Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment Algorithms // *Curr Opin Neurol.* – 2022. – Vol. 35. – P. 262–270. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001063.
22. Alsbrook D. L., Di Napoli M., Bhatia K. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2023. – Vol. 23, № 8. – P. 407–431. DOI: 10.1007/s11910-023-01282-2. PMID: 37395873; PMCID: PMC10544736.
23. Zietz A., Gorey S., Kelly P. J. et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke // *Int J Stroke.* – 2024. – Vol. 19, № 4. – P. 379–387. DOI: 10.1177/17474930231207777. PMID: 37800305.
24. Sabidó M., Venkatesh S., Hayward B. et al. Subcutaneous Interferon-β1a does not increase the risk of stroke in

patients with multiple sclerosis: analysis of pooled clinical trials and post-marketing surveillance // *Adv Ther.* – 2018. – Vol. 35, № 11. – P. 2041–2053. DOI: 10.1007/s12325-018-0790-1. PMID: 30255416; PMCID: PMC6224000.

25. Elkind M. S. V., Velkamp R., Montaner J. et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II). – P. A randomized, placebo-controlled trial // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 8. – P. e1091–e1104. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010038. PMID: 32591475; PMCID: PMC7668547.

26. Dang C., Lu Y., Li Q. et al. Efficacy of the sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod in animal models of stroke: an updated meta-analysis // *Int J Neurosci.* – 2021. – Vol. 131, № 1. – P. 85–94. DOI: 10.1080/00207454.2020.1733556. PMID: 32148137.

27. Bai P., Zhu R., Wang P. et al. The efficacy and safety of fingolimod plus standardized treatment versus standardized treatment alone for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis // *Pharmacol Res Perspect.* – 2022. – Vol. 10, № 3. – P. e00972. DOI: 10.1002/prp2.972. PMID: 35585652; PMCID: PMC9117458.

28. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2?ysclid=ltcql8rgf3778660909 (accessed: 20.07.24).

29. Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147, № 8. – P. e93–e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.

30. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurol.* – 2021. – Vol. 20, № 10. – P. 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.

31. Fan J., Li X., Yu X. et al. Global burden, risk factors analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990–2030 // *Neurology.* – 2023. – Vol. 101, № 2. – P. e137–e150. DOI: 10.1212/WNL.00000000000207387.

32. Гнедовская Е. В., Кравченко М. А., Прокопович М. Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40–59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование) // *Анналы неврологии.* – 2016. – Т. 10, №3. – С. 11–18.

33. Максимова М. Ю., Сазонова В. Ю. Факторы риска, связанные с развитием основных подтипов ишемического инсульта, у мужчин в возрасте от 45 до 74 лет // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* – 2022. – Т. 122, № 12–2. – С. 5–11. DOI: 10.17116/jnevro20221221225

34. Hedström A. K., Hillert J., Brenner N. et al. DRB1-environment interactions in multiple sclerosis etiology. – P. results from two Swedish case-control studies // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2021. – Vol. 92, № 7. – P. 717–722. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325676. PMID: 33687974; PMCID: PMC8223646.

REFERENCES

1. Murtonen A., Kurki S., Hänninen K. et al. Common comorbidities and survival in MS: Risk for stroke, type 1 diabetes and infections. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;19:109–114. DOI: 10.1016/j.msard.2017.10.019. PMID: 29190573.

2. Hong Y., Tang H. R., Ma M. et al. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19(1):139. DOI: 10.1186/s12883-019-1366-7. PMID: 31234793; PMCID: PMC6591845.

3. Yang F., Hu T., He K. et al. Multiple sclerosis and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Front Immunol.* 2022;13:861885. DOI: 10.3389/fimmu.2022.861885. PMID: 35371017; PMCID: PMC8964627.

4. Schoeps V. A., Waubant E., Singh N. Stroke Outcomes and hyperacute treatment utilization in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;69:104444. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104444. PMID: 36493560.

5. Christiansen C. F., Christensen S., Farkas D. K. et al. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology.* 2010;35(4):267–274. DOI: 10.1159/000320245.

6. Roshanifasfat H., Bahmanyar S., Hillert J. et al. Multiple sclerosis clinical course and cardiovascular disease risk – Swedish cohort study. *Eur J of Neurol.* 2014; 21(11):1353–1388. DOI: 10.1111/ene.12518.

7. Doskas T., Dardiotis E., Vavougiou G. D. et al. Stroke risk in multiple sclerosis: a critical appraisal of the literature. *Int J Neurosci.* 2023;133(10):1132–1152. DOI: 10.1080/00207454.2022.2056459. PMID: 35369835.

8. Wang H., Zhang S., Xie L. et al. Neuroinflammation and peripheral immunity: Focus on ischemic stroke. *Int Immunopharmacol.* 2023;120:110332. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110332. PMID: 37253316.

9. Cao Y., Yue X., Jia M., Wang J. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for ischemic stroke. *Heliyon.* 2023;9(7):e17986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17986. PMID: 37519706; PMCID: PMC10372247.

10. Coveney S., McCabe J. J., Murphy S. et al. Anti-inflammatory therapy for preventing stroke and other vascular events after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD012825. DOI: 10.1002/14651858.CD012825.pub2. PMID: 32392374; PMCID: PMC7261652.

11. Sivertseva S. A., Prilenskaya A. M., Sivertsev M. Y. et al. The risk of ischemic stroke in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov.* 2018;118(8 Iss. 2):88–94. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811808288. PMID: 30160674.

12. D’haeseleer M., Cambron M., Vanopdenbosch L., De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2011;10(7):657–666. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70105-3.

13. Solomon A. J., Bourdette D. N., Cross A. H. et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology.* 2016;87(13):1393–9. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003152. PMID: 27581217; PMCID: PMC5047038.

14. Solomon A. J., Naismith R. T., Cross A. H. Misdiagnosis of multiple sclerosis, Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019;92:26–33. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006583.

15. Brownlee W. J., Hardy T. A., Fazekas F., Miller D. H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–1346. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X.

16. Thompson A. J., Banwell B. L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald Criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

17. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917. PMID: 34986727.

18. Cree B. A. C., Oksenberg J. R., Hauser S. L. Multiple sclerosis: two decades of progress. *The Lancet Neurology.* 2022;21(3):211–214. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00040-0.

19. Neofidov N. A., Totolyan N. A., Shumilina M. V., Skoromets A. A., Evdoshenko E. P The effect of cardiovascu-

- lar diseases on the course of multiple sclerosis (review of literature). The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2019;26(3):31–42. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-3-31-42.
20. Yang J. H., Rempe T., Whitmire N. et al. Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. Front. Neurol. 2022; 13:824926. DOI: 10.3389/fneur.2022.824926.
21. Cree B. A. C., Hartung H. P., Barnett M. New drugs for multiple sclerosis: new treatment Algorithms. Curr Opin Neurol. 2022;35:262–270. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001063.
22. Alsbrook D. L., Di Napoli M., Bhatia K. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2023;23(8):407–431. DOI: 10.1007/s11910-023-01282-2. PMID: 37395873; PMCID: PMC10544736.
23. Zietz A., Gorey S., Kelly P. J. et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke. Int J Stroke. 2024;19(4):379–387. DOI: 10.1177/17474930231207777. PMID: 37800305.
24. Sabidó M., Venkatesh S., Hayward B. et al. Subcutaneous Interferon- β 1a does not increase the risk of stroke in patients with multiple sclerosis: analysis of pooled clinical trials and post-marketing surveillance. Adv Ther. 2018; 35(11):2041–2053. DOI: 10.1007/s12325-018-0790-1. PMID: 30255416; PMCID: PMC6224000.
25. Elkind M. S. V., Veltkamp R., Montaner J. et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): A randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2020;95(8):e1091–e1104. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010038. PMID: 32591475; PMCID: PMC7668547.
26. Dang C., Lu Y., Li Q. et al. Efficacy of the sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod in animal models of stroke: an updated meta-analysis. Int J Neurosci. 2021;131(1):85–94. DOI: 10.1080/00207454.2020.1733556. PMID: 32148137.
27. Bai P., Zhu R., Wang P. et al. The efficacy and safety of fingolimod plus standardized treatment versus standardized treatment alone for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res Perspect. 2022;10(3):e00972. DOI: 10.1002/prp2.972. PMID: 35585652; PMCID: PMC9117458.
28. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2?y-sclid=ltcqlf8rgf3778660909 (accessed: 20.07.24).
29. Tsao C. W., Aday A. W., Almarzooq Z. I. et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2023;147(8):e93–e621. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.
30. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0. PMID: 34487721; PMCID: PMC8443449.
31. Fan J., Li X., Yu X. et al. Global burden, risk factors analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990–2030. Neurology. 2023;101(2):e137–e150. DOI: 10.1212/WNL.000000000000207387.
32. Gnedovskaya E. V., Kravchenko M. A., Prokopovich M. E. et al. Prevalence of the risk factors of cerebrovascular disorders in the capital city residents aged 40–59: a clinical and epidemiological study. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2016;10(4):11–19. (In Russ.). DOI: 10.17816/psaic13.
33. Maksimova M. Yu., Sazonova V. Yu. Risk factors associated with the development of the main subtypes of ischemic stroke in men aged 45 to 74 years. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(12–2):5–11. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20221221225.
34. Hedström A. K., Hillert J., Brenner N. et al. DRB1-environment interactions in multiple sclerosis etiology: results from two Swedish case-control studies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(7):717–722. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325676. PMID: 33687974; PMCID: PMC8223646.

Информация об авторах

Кириянов Юрий Михайлович, врач-невролог высшей квалификационной категории, аспирант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Лебедев Валерий Михайлович**, заведующий отделением неврологии, врач-невролог, младший научный сотрудник, Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3358-5768.

Information about authors

Kiryanov Yuriy M., Neurologist of the Highest Qualification Category, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5601-5899; **Totolyan Natalia A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Lebedev Valeriy M.**, Head of the Department of Neurology, Neurologist, Junior Research Fellow, N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3358-5768.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© Т. И. Александров, В. М. Прохоренко, Е. Н. Симонова, 2024

УДК 616.71-018.3-08

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-73-83>Т. И. Александров¹, В. М. Прохоренко^{1, 2}, Е. Н. Симонова^{1*}¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ОЛЬЕ

Поступила в редакцию 11.03.2024 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Цель — продемонстрировать клинический случай взрослого пациента с болезнью Олье, выраженной деформацией кисти и тактику его лечения в травматолого-ортопедической практике.

На лечении в специализированном травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ НИИТО им. Я. Л. Цивьяна в 2017 г. находилась пациентка К., 71 г. с выраженной деформацией левой кисти на фоне болезни Олье. Пациентке проводилось одномоментное многоэтапное хирургическое вмешательство с удалением объемных образований I, II, IV и V пальцев кисти, костной и сухожильной пластикой дефектов.

Через 5 лет после выполненного хирургического вмешательства пациентка отмечает высокую степень удовлетворенности проведенного лечения. На контрольном визите установлено сохранение интраоперационно достигнутого результата без признаков рецидивирования процесса или признаков озлакачествления. Комплексное хирургическое вмешательство привело к улучшению навыков мелкой моторики, восстановило функции социально-бытового самообслуживания.

В связи с высокими рисками рецидивирования и малигнизации процесса пациенты с болезнью Олье требуют пристального наблюдения врачами-клиницистами. Хирургическое лечение доброкачественных форм заболевания предполагает выполнение органосохраняющего вмешательства с реконструкцией костных и сухожильно-связочных дефектов. Главными целями вмешательства при этом становится удаление патологического субстрата и компенсация функции кисти в целом.

Ключевые слова: болезнь Олье, энхондроматоз, кисть, взрослый, травматология и ортопедия, верхняя конечность

Для цитирования: Александров Т. И., Прохоренко В. М., Симонова Е. Н. Лечение пациента с болезнью Олье. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2024; 31(2):73–83. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-73-83>.

* **Автор для связи:** Екатерина Николаевна Симонова, ФГБУ «НИИТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17. E-mail: nepalopeno@mail.ru.

Timofei I. Aleksandrov¹, Valerii M. Prokhorenko^{1, 2}, Ekaterina N. Simonova^{1*}¹ Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

TREATMENT OF A PATIENT WITH OLLIER'S DISEASE

Received 11.03.2024; accepted 24.06.2024

Summary

The objective was to demonstrate a clinical case of an adult patient with Ollier's disease (enchondromatosis), severe hand deformity, and its treatment in orthopedic department. Patient K., 71 years old, was treated with severe deformation of the left hand due to Ollier's disease in Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics in 2017. The patient underwent a one-stage multi-stage surgical intervention with removal of the enchondromas of the 1st, 2nd, 4th and 5th fingers, bone and tendon grafting of the defects.

In 5 years after surgery, patient notes a high degree of satisfaction with the treatment. At the control visit, the preservation of the intraoperatively achieved result was established without signs of recurrence of the process or signs of malignancy. The achieved result led to the improvement of motor skills, restored a number of social self-service functions.

Due to the high risks of recurrence and malignancy of the process, patients with Olier's disease require close monitoring by clinicians. Surgical treatment of benign forms of the disease involves the implementation of an organ-preserving intervention with the reconstruction of bone and tendon ligament defects. The main goals of the intervention in this case were a removing of the pathological substrate and the improvement of hand function.

Keywords: Olier's disease, enchondromatosis, hand, adult, traumatology and orthopedics, upper limb

For citation: Aleksandrov T. I., Prokhorenko V. M., Simonova E. N. Treatment of a patient with Olier's disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2024;31(2):73–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-2-73-83>.

* **Corresponding author:** Ekaterina N. Simonova, Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, 17, Frunze str., Novosibirsk, 630091, Russia. E-mail: nepalopeno@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Определение. Множественный энхондроматоз, или болезнь Олье, является редким, не наследственным расстройством скелета, характеризующимся наличием множественных энхондром или хрящевых масс в области метафизов и диафизов длинных трубчатых костей или коротких трубчатых костей рук и стоп [1–4]. Заболевание имеет тенденцию к унилатеральному формированию энхондром, преимущественно аппендикулярного скелета [5]. Множественные энхондромы (≥ 3) асимметрично поражают хрящевую ткань скелета [2].

Самим Олье заболевание было определено как энхондромы руки, появляющиеся в большом количестве [6]. В отечественной литературе 1990-х гг. под хондроматозом понималось врожденное системное заболевание скелета, характеризовавшееся замедленной и извращенной оссификацией эмбрионального хряща. Его частота встречаемости в конце 1980-х гг. составляла 4–5 % всех диспластических и опухолевых костей [3]. В настоящее время распространенность заболевания составляет менее 1 случая на 100 тыс. человек [3, 5, 8, 9]. Среди новообразований костной ткани по частоте встречаемости оно занимает 2-е место после остеонхондром [2]. По мнению некоторых авторов, болезнь Олье является наиболее распространенной первичной опухолью костей руки [10].

Заболевание, как правило, манифестирует на 1-м году жизни или в 1-й декаде жизни [2].

Ранее было описано, что у мужчин встречаемость в 2 раза выше, чем у женщин [11], однако некоторые обзоры литературы утверждают, что разделение составляет 1:1 [8].

Установлено, что в фалангах пальцев энхондромы встречаются чаще, чем в пястных костях. Соответственно, в фалангах пальцев выше частота осложнений энхондром [12].

Классификация. Существуют ряд зарубежных и отечественных систем, классифицирующих множественный энхондроматоз:

— в классификации Spranger [13] болезнью Олье определяют множественные энхондромы плоских и трубчатых костей, преимущественно односторонние (рис. 1) [2, 3];

— позже Halal и Azouz [14] добавили 3 подтипа к классификации Spranger, включив в нее генерализованный энхондроматоз с неправильным расположением пораженных позвонков, генерализо-

ванный энхондроматоз при мукополисахаридурии и энхондроматоз с вогнутыми телами позвонков;

— отечественная классификация, предложенная Шавыриным, включала в себя 5 форм энхондроматоза [7]:

1) акроформу с преимущественным поражением кистей и стоп: рентгенологически проявляющуюся вздутием и деформацией костей, истончением и разрушением коркового слоя, очагами просветления и крапчатостью структур, с редким озлокачествлением;

2) мономиелическую форму с поражением одной конечности с прилегающими костями тазового или плечевого пояса;

3) преимущественно одностороннюю форму с поражением одной половины скелета;

4) двустороннюю форму с ассиметричным двусторонним поражением скелета;

5) монооссальную форму с единичными деформациями;

— по локализации дисхондроплазий А. А. Аренберг выделил 4 формы [15]:

I форма — акроформа — поражение костей кистей и стоп;

II форма — мономиелическая — поражение костей одной конечности с прилегающей частью плечевого пояса или таза;

III форма — односторонняя или преимущественно односторонняя форма;

IV форма — двусторонняя;

— по количеству пораженных костей дисхондроплазии разделены на [16] монооссальные, олигооссальные и полиоссальные;

— классификация Verdegaal разделяет множественный энхондроматоз на 3 группы [17]:

— патологический процесс в кистях и стопах — в исследовании автора это была самая малочисленная группа (18 % случаев) с наиболее благоприятным прогнозом в отношении малигнизации процесса;

— патологический процесс в длинных костях (40 % случаев);

— патологический процесс как в длинных, так и в коротких костях стоп и кистей (42 % случаев).

Вторая и третья группы более подвержены к малигнизации процесса, особенно если в процесс вовлечен таз.

Классификация МКБ-10 определяет энхондроматоз (Q78.4) как наследственный дефект

Классификация энхондроматоза Spranger (Шпренгер) [13]

Enchondromatosis classification (Spranger) [13]

№	Тип энхондроматоза	Главные рентгенологические признаки	Этиология	Уровень описания
1	Болезнь Олье	Множественные энхондромы трубчатых и плоских костей, расположенные неравномерно, в различных стадиях развития, исключая череп и позвонки	Спорадические случаи	Точно
2	Синдром Маффуччи	Аналогично болезни Олье, с множественными кожными гемангиомами	Спорадические случаи	Точно
3	Метахондроматоз	Множественные энхондромы с краевыми или сплошными кальцинатами, экзостозами, быстрой прогрессией и регрессией процесса, затрагивающие короткие трубчатые кости	Аутосомно-доминантный тип наследования	Точно
4	Спондилоахондродисплазия	Дискретные неравномерно распределенные энхондромы длинных трубчатых костей; тяжелая платиспондилия	Аутосомно-рецессивный тип наследования?	Вероятно
5	Энхондроматоз с неравномерным поражением позвоночника	Множественные энхондромы длинных трубчатых и плоских костей, генерализованная форма, нерегулярная дисплазия тел позвонков	Фактор наследования не установлен	Неопределенно
6	Генерализованный энхондроматоз	Генерализованные, равномерно распределенные энхондромы. С тяжелым поражением рук и ног, легкая платиспондилия и деформация черепа	Фактор наследования не установлен	Неопределенно

энхондрального остеогенеза, при котором хрящ не рассасывается и не замещается костной тканью (продолжает расти по мере роста организма, тогда как в норме оссификация наступает на 3–4-м месяце эмбрионального развития). МКБ-10 выделяет 2 типа заболевания: *болезнь Олье*, *дисхондроплазию* – преимущественно одностороннее распределение поражения костей скелета и *синдром Маффуччи* – множественные энхондромы сочетаются с нарушениями пигментации и множественными гемангиомами мягких тканей.

Этиология. Болезнь Олье является расстройством, обусловленным ненаследственной мутацией в генах IDH1 (изоцитратдегидрогеназа) и IDH2, приводящим к мозаичному фенотипу [9, 18]. В этих генах соматический мозаицизм мутации IDH1/2 был выявлен у 81 – 93,8 % случаев энхондром [9, 18 – 20].

Теория патогенеза заболевания заключается в том, что энхондромы представляют собой перемещенные остатки нормальных клеток хрящевой ткани [21] и появляются из-за нарушений в сигнальных путях, контролирующих пролиферацию и дифференцировку хондроцитов [9, 22]. Нарушение энхондрального окостенения проходит с сохранением главным образом в метафизе или диафизе множественных очагов необызвестленного хряща, которые могут увеличиваться [23, 24].

Достоверно версия наследования заболевания по аутосомно-доминантному типу из практики не исключена [3].

Клиника. Энхондромы при болезни Олье могут быть большими и приводить к значительным косметическим и функциональным деформациям кистей, так же, как и брахидактилия. Классические клинические проявления заболевания включают

в себя отеки сегментов конечности, периартикулярную деформацию, ограничение объема движений в суставе, укорочение и несоответствие длин сегментов, нарушение функции, патологические переломы.

Патологический процесс при энхондроматозе встречается во всех костях, исключая лицевой скелет, череп и ключицы [7].

Частым осложнением становится «патологический перелом» (16,7 %) и озлокачествление (чаще всего в хондросаркому) [7].

В педиатрической практике осложнения в виде патологических переломов встречались в 46 % случаев, но возникали уже по достижению взрослого возраста [25].

Задержка роста в верхних конечностях у больных болезнью Олье типичны для лучевой и локтевой костей и обычно вызывают ангуляцию, которая также требует хирургического вмешательства [25].

Рецидивы энхондром после иссечения ранее сообщались как редкие события, происходящие в 2 – 15 % поражений [26]. В последнее время сообщается и о более высоких показателях 17,9 %. При этом стоит отметить, что это процентный показатель рецидива патологического очага, тогда как в пересчете на пациентов рецидивирование было встречено у 33 % пациентов. Из них у 25 % потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Частота встречаемости «патологического перелома» среди пациентов составляет 46 % случаев [25].

Дифференциальная диагностика. Дифференцировать болезнь Олье необходимо с остеобластокластомой, хондросаркомой, остеосаркомой, хордомой, множественным кистовидным

туберкулезным оститом (болезнь Юнглинга), болезнью Педжета, медуллярным обызвествлением костей [16].

В группе множественных энхондроматозов отличием болезни Олье от синдрома Мафуччи является то, что патология не затрагивает внутренние органы [27].

Лечение. Диапазон оперативных вмешательств при болезни Олье включает в себя ампутации, экзартикуляции и краевые резекции патологических очагов [7]. Условно некоторые авторы подразделяли все операции на 3 типа: операции при поражении кисти, операции при отсутствии осложнений, операции при наличии осложнений (озлокачествления). На кистях выполнялись краевые резекции, а при обширных патологических очагах — тотальные резекции с костной и хондропластикой, протезированием сегментов [7].

В педиатрической практике лечение включает в себя кюретаж и различные виды пластик. При этом в 33 % случаев отмечается повторное формирование патологического процесса [12, 25].

Остаточные костные дефекты в полостях энхондром после резекций и кюретажа оцениваются по классификации P. Tordai et al. (1990) [28]:

- дефектам 1-й группы соответствуют: нормальная кортикальная и губчатая структура кости с дефектом менее 3 мм;
- дефектам 2-й группы соответствует костный дефект диаметром от 4 до 10 мм, но без явных признаков рецидива;
- дефектам 3-й группы соответствует костный дефект размером более 10 мм или дефект с признаками рецидива.

В исследованиях Tordai et al. и других ученых, занимавшихся оказанием хирургической помощи взрослым пациентам с энхондромами кистей, было акцентировано внимание на том, что кюретаж без костной пластики обеспечил удовлетворительные результаты с точки зрения последующего заполнения кости, консолидации и ремоделирования [28–31].

Озлокачествление. Доброкачественные образования при болезни Олье обычно не болезненны. Ряд симптомов ставит вопрос о злокачественной трансформации хрящевых масс. К ним относятся рост энхондром и хрящевых масс после наступления зрелости скелета, рентгенологически фиксируемое прогрессирование или начало болевого синдрома. Гистологическое подтверждение злокачественного процесса у этих пациентов затруднено и требует корреляции с клиническими данными и рентгенографией.

Злокачественная трансформация при множественном энхондроматозе варьируется и, по оценкам, встречается в 5–50 % случаев [27, 32–34, 35–37].

Озлокачествления 2 и более патологических очагов подряд случается в 15 % случаев. В 30 % слу-

чаев озлокачествление происходит в хондросаркому [27]. Злокачественный рост чаще отмечен среди мужчин. При малигнизации дифференциальный ряд включает в себя остеобластокластома, хордому, хондрому, медуллярное обызвествление (инфаркт костного мозга) и подагру. Клиника озлокачествления включает в себя боль, рост опухоли, ограничение функции сустава, изменение кожного рисунка (усиление венозного рисунка, повышение тургора). Рентгенологические признаки малигнизации включают в себя размытость контуров объемных образований, очаги литической деструкции, увеличение размеров в динамике, разрушение замыкательных пластинок. Клинические и рентгенологические проявления озлокачествления не соответствуют друг другу [7]. При этом энхондромы костей пальцев могут стать злокачественными с вероятностью до 15 %, а при локализации в длинных трубчатых костях риск малигнизации возрастает до 50 % [2]. Малигнизация энхондром кисти встречается редко в возрасте до 45 лет [38].

Органом-мишенью для метастатических поражений на фоне малигнизации болезни Олье становится головной мозг: в 16,3 % случаев были зарегистрированы глиомы [18].

Пациенты с болезнью Олье требуют периодического наблюдения с физикальным и рентгенографическим обследованием [3, 12, 39].

Цель — продемонстрировать редкий клинический случай проявлений болезни Олье на кисти у взрослого пациента и тактику его лечения в травматолого-ортопедической практике.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 1946 г. р., была консультирована в августе 2017 г. в Новосибирском НИИТО в связи с жалобами на прогрессирующий в последние 2 года рост множественных объемных образований, преимущественно проксимальных межфаланговых суставов пальцев левой кисти. В октябре 2017 г. пациентка была госпитализирована в травматолого-ортопедическое отделение № 3 ФГБУ НИИТО им. Я. Л. Цивьяна. Из анамнеза было установлено, что образования на кисти у пациентки с детского возраста, были неоднократно оперированы. На момент обращения пациентку беспокоила выраженная деформация тыльных поверхностей проксимальных межфаланговых суставов левой кисти с наличием плотноэластических несдвигаемых подкожно-расположенных хрящевых масс. Объем движений в суставах был снижен, что мешало выполнять профессиональные и бытовые действия, мелкую моторику. Также существовали трудности с надеванием одежды, перчаток и варежек в холодное время года.

Пациентке было проведено клиническое и рентгенологическое исследования.

В рамках клинического исследования было установлено наличие плотноэластических несдвига-



Рис. 1. Рентгенография левой кисти в прямой проекции, предоперационный снимок
Fig. 1. X-ray radiography of the left hand in direct projection, preoperative image



Рис. 2. Рентгенография левой кисти в проекции $3/4$, предоперационный снимок
Fig. 2. X-ray radiography of the left hand in projection $3/4$, preoperative image



Рис. 3. Рентгенография левой кисти в прямой проекции, послеоперационный контроль
Fig. 3. X-ray radiography of the left hand in direct projection, postoperative control



Рис. 4. Рентгенография левой кисти в боковой проекции, послеоперационный контроль
Fig. 4. X-ray radiography of the left hand in lateral projection, postoperative control

емых подкожно-расположенных объемных образований по тыльной поверхности проксимальных межфаланговых суставов I, II, IV и V пальцев. Объем движений по Марксу в лучезапястном суставе (ЛЗС), пястно-фаланговых суставах (ПФС) и дистальных межфаланговых суставах (МФС) I–V пальцев был в полном объеме. Объем движений в межфаланговом суставе I пальца: разги-

бание/сгибание 0–0–0; в проксимальном МФС II пальца разгибание/сгибание 0–10–40; МФС IV пальца: разгибание/сгибание 0–10–100; МФС V пальца разгибание/сгибание 0–10–110. При этом объем движений в межфаланговых суставах I–V пальцев был значительно ограничен за счет натяжения кожных покровов. Пациентка дополнительно отмечала эпизоды онемения участков



Рис. 5. Фотография левой кисти до оперативного вмешательства, с тыльной поверхности
Fig. 5. Photo of the left hand before surgery, from the back surface



Рис. 6. Фотография левой кисти до оперативного вмешательства, с ладонной поверхности
Fig. 6. Photo of the left hand before surgery, from the palm surface



Рис. 7. Фотография макропрепарата удаленного объемного образования проксимального межфалангового сустава I пальца левой кисти; со стороны, прилежащей к суставу
Fig. 7. Photo of the macropreparation of the removed volumetric formation of the proximal interphalangeal joint of the first finger of the left hand; from the side adjacent to the joint



Рис. 8. Фотография макропрепарата удаленного объемного образования проксимального межфалангового сустава I пальца левой кисти; с наружной стороны
Fig. 8. Photo of the macropreparation of the removed volumetric formation of the proximal interphalangeal joint of the first finger of the left hand; from the outside

кожных покровов пальцев в области объемных образований, снижение болевой и холодовой чувствительности (рис. 6, 7).

Рентгенологически была установлена полиостальная форма дисхондродисплазии I – V пальцев левой кисти с вовлечением в процесс дистальных метаэпифизов II, IV и V пястных костей, проксимальных фаланг I, II, IV и V пальцев, проксимальных метаэпифизов средних фаланг II, IV, V пальцев (рис. 2 – 3).

Пациентке проводилось реконструктивно-пластическое вмешательство на кисти с гистологическим исследованием полученного интраоперационно материала. Объемные образования I, II, IV и V были иссечены (рис. 8, 9). Доступные для визу-

ализации дефекты проксимальных фаланг пальцев заполнены губчатыми аллотрансплантатами. Был выполнен артролиз проксимальных межфаланговых суставов с целью мобилизации объема движений. Проводилась реконструкция сухожилий разгибателей пальцев с учетом их миграции и истончения.

При гистологическом исследовании материала было установлено, что опухоль построена из очаговых скоплений крупных светлых вакуолизированных клеток с мелкими плотными гиперхромными ядрами, расположенных в базофильном матриксе. В опухолевой ткани на фоне крупно- и мелкодольчатого строения имелись участки диффузной густоклеточной пролиферации умерен-



Рис. 9. Фотография левой кисти после оперативного вмешательства, с ладонной поверхности в положении «раскрытая ладонь»

Fig. 9. Photo of the left hand after surgery, from the palm surface in the position «open palm»



Рис. 10. Фотография левой кисти после оперативного вмешательства, с ладонной поверхности в положении «сжатия в кулак»

Fig. 10. Photo of the left hand after surgery, from the palm surface in the position «clenching into a fist»



Рис. 11. Фотография левой кисти после оперативного вмешательства, с тыльной поверхности в положении «сжатия в кулак»

Fig. 11. Photo of the left hand after surgery, from the back surface in the position «clenching into a fist»



Рис. 12. Фотография левой кисти после оперативного вмешательства, с тыльной поверхности в положении «раскрытая ладонь»

Fig. 12. Photo of the left hand after surgery, from the back surface in the position «open palm»

но полиморфных хрящевых клеток и изогенных групп разной величины, неравномерно сгущенных в миксоматозном основном веществе. Хондроциты были выстроены пучками или группами, ядра несколько увеличены, атипических митозов в них не определяется.

В мае 2023 г. пациентка была повторно приглашена на консультативный прием. Жалоб на момент консультации пациентка не предъявляла. Субъективно пациентка оценивала достигнутый результат хирургического лечения с высокой степенью удовлетворенности. Она отмечала улучшение моторики и навыков социальной жизни, точность и неограниченный объем выполняемых движений, положительную динамику косметического внешнего вида кистей. Клинически было установлено

сохранение интраоперационно достигнутого результата с уменьшением избыточно растянутых кожных покровов и отсутствием признаков рецидивирования (рис. 10 – 13). Рентгенологическая картина в послеоперационном периоде: без отрицательной динамики с сохранением интраоперационно достигнутого результата (рис. 4, 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие множественных энхондром при болезни Олье свидетельствует о повышенном риске рецидивирования в послеоперационном периоде. Этот факт следует учитывать для ведения более пристального наблюдения за пациентами в последующем профильными и смежными специалистами. В связи с возможным формированием

на фоне болезни Олье объемных злокачественных образований мозга и брюшной полости требуется регулярная диспансеризация этих групп пациентов по соответствующим направлениям. Обращает на себя внимание и тот факт, что с возрастом увеличивается количество энхондром, усугубляется деформация суставов, повышаются риски осложнений и озлокачествления, поэтому более предпочтительными методами лечения являются хирургические вмешательства на ранних этапах.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The author confirms that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Huvos A. G. Bone Tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edn. – Philadelphia: WB Saunders, 1991. – P. 253–293.
- Замиллов М. М., Меньшиков К. В., Мусин Ш. И. и др. Клинический случай лечения вторичной хондросаркомы кости, развившейся на фоне болезни Олье // Саркомы костей мягких тканей и опухоли кожи. – 2023. – Т. 15, № 1. – С. 66–71.
- Kumar A., Jain V. K., Bharadwaj M., Arya R. K. Ollier disease: pathogenesis, diagnosis, and management // Orthopedics. – 2015. – Vol. 38, № 6. – P. e497–506. DOI: 10.3928/01477447-20150603-58.
- Pannier S., Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 45–54.
- Silve C., Juppner H. Ollier disease // Orphanet J Rare Dis. – 2006. – Vol. 1. – P. 37. DOI: 10.1186/1750-1172-1-37.
- Ollier M. Dyschondroplasia // Lyon Med. – 1900. – Vol. 93. – P. 23–25.
- Шавырин А. Б. Хондроматоз костей (болезнь Олье): клиника, диагностика, хирургическое лечение: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1992. – 17 с.
- El Abiad J. M., Robbins S. M., Cohen B. et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome. – P. Patient survey and review of clinical literature // Am J Med Genet A. – 2020. – Vol. 182, № 5. – P. 1093–1103. DOI: 10.1002/ajmg.a.61530.
- Amary M. F., Damato S., Halai D. et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2 // Nat Genet. – 2011. – Vol. 43, № 12. – P. 1262–5. DOI: 10.1038/ng.994.
- Milgram J. W. The origins of osteochondromas and enchondromas. A histopathologic study // Clin Orthop Relat Res. – 1983. – Vol. 174. – P. 264–284.
- Schwarz W., Harges J., Schulte M. Multiple enchondromatosis: Ollier's disease // Unfallchirurg. – 2002. – Vol. 105. – P. 1139–1142.
- Klein C., Delcourt T., Salon A. et al. Surgical treatment of enchondromas of the hand during childhood in Ollier disease // The Journal of Hand Surgery. – 2018. – Vol. 43, № 10. – P. 946.e1–946.e5. DOI: 10.1016/j.jhsa.2018.02.010.
- Spranger J., Kemperdieck H., Bakowski H., Opitz J. M. Two peculiar types of enchondromatosis // Pediatr Radiol. – 1978. – Vol. 7. – P. 215–219.
- Halal F., Azouz E. M. Generalized enchondromatosis in a boy with only platyspondyly in the father // Am J Med Genet. – 1991. – Vol. 38. – P. 588–592.
- Аренберг А. А. Дисхондроплазия костей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1964. – 15 с.
- Молотыгин Д. Г., Паштиани Р. В., Кудрик Е. А., Кравчун П. Г. Клинический случай болезни Олье с боковым синдромом // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2016. – № 1 (53). – С. 129–132.
- Verdegaal S. H., Bovee J. V., Pansuriya T. C. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients // Oncologist. – 2011. – Vol. 16. – P. 1771–1779.
- Hiroshi I., Shigeru Y., Yukitomo I. et al. Supratentorial multifocal gliomas associated with Ollier disease harboring IDH1 R132H mutation: A case report // Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology. – 2023. – Vol. 43, № 5. – P. 413–420. DOI: 10.1111/neup.12902.2023.
- Pansuriya T. C., van Eijk R., d'Adamo P. et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome // Nat Genet. – 2011. – Vol. 43. – P. 1256–1261.
- Hopyan S., Gokgoz N., Poon R. et al. A mutant PTHrP type I receptor in enchondromatosis // Nat Genet. – 2002. – Vol. 30, № 3. – P. 306e310.
- Godkin O., Ellanti P., O'Toole G. Ollier's disease: features of the hands // BMJ Case Rep. – 2017. – Vol. 2017. – P. bcr 2017220009. DOI: 10.1136/bcr-2017-220009.
- Chang D., Wei C., Fujun L. et al. Skull base chondrosarcoma caused by Ollier disease: a case report and literature review // World Neurosurg. – 2019. – Vol. 127. – P. 103–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.037.
- Chun K. A., Stephanie S., Choi J. Y. et al. Enchondroma of the Foot // J. Foot Ankle Surg. – 2015. – Vol. 54, № 5. – P. 836–839.
- Herget G. W., Strohm P., Rottenburger C. et al. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behavior, radiology, malignant transformation and the follow up // Neoplasma. – 2014. – Vol. 61, № 4. – P. 365–78.
- Kadar A., Kleinstern G., Morsy M. et al. Multiple Enchondromas of the Hand in Children: Long-Term Follow-Up of Mean 15.4 Years // J Pediatr Orthop. – 2018. – Vol. 38, № 10. – P. 543–548. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000869.
- O'Connor M. I., Bancroft L. W. Benign and malignant cartilage tumors of the hand. Hand Clin. 2004. – Vol. 20. – P. 317–323.
- Poll S. R., Martin R., Wohler E. et al. Disruption of the HIF-1 pathway in individuals with Ollier disease and

Maffucci syndrome // PLoS Genet. – 2022. – Vol. 18, № 12. – P. e1010504. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010504.

28. Tordai P., Hoglund M., Lugnegård H. Is the treatment of enchondroma in the hand by simple curettage a rewarding method? // J Hand Surg Br. – 1990. – Vol. 15, № 3. – P. 331e334.

29. Hasselgren G., Forssblad P., Törnqvist A. Bone grafting unnecessary in the treatment of enchondromas in the hand // J Hand Surg Am. – 1991. – Vol. 16, № 1. – P. 139e142.

30. Yang Y., Tian W., Li C., et al. Corticoplasty for multiple enchondromatosis of hand // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 34e37.

31. Klausmeyer M. A., Cohen M. J., Kulber D. A. Reconstruction of Ollier disease in a severely involved hand // Ann Plast Surg. – 2013. – Vol. 71, № 6. – P. 646e648.

32. Liu J., Hudkins P. G., Sweet R. G., et al. Bone sarcomas associated with Ollier's disease // Cancer. – 1987. – Vol. 59. – P. 1376–1385.

33. Rozeman L. B., Hogendoorn P. C., Bovee J. V. Diagnosis and prognosis of chondrosarcoma of bone // Expert Rev Mol Diagn. – 2002. – Vol. 2. – P. 461–472.

34. Schaison F., Anract P., Coste F., et al. Chondrosarcoma secondary to multiple cartilage diseases. Study of 29 clinical cases and review of the literature // Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. – 1999. – Vol. 85. – P. 834–845.

35. Fletcher D. M., Unni K. K., Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone // World health organization classification of tumors. 2002. Vol. 4. P. 234–257.

36. Schwartz H. S., Zimmerman N. B., Simon M. A., et al. The malignant potential of enchondromatosis // J Bone Joint Surg Am. – 1987. – Vol. 69. – P. 269–274.

37. Casal D., Mavioso C., Mendes M. M., et al. Hand involvement in Ollier disease and Maffucci syndrome: a case series // Acta Reumatol Port. – 2010. – Vol. 35. – P. 375–378.

38. Vázquez-García B., Valverde M., San-Julián M. Ollier disease: benign tumours with risk of malignant transformation. A review of 17 cases // An Pediatr (Barc). – 2011. – Vol. 74, № 3. – P. 168e173.

39. Sassoon A. A., Fitz-Gibbon P. D., Harmsen W. S., et al. Enchondromas of the hand: factors affecting recurrence, healing, motion, and malignant transformation // J Hand Surg Am. – 2012. – Vol. 37. – P. 1229–1234.

REFERENCES

1. Huvos A. G. Bone Tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edn. – Philadelphia: WB Saunders, 1991. – P. 253–293.

2. Zamilov M. M., Menshikov K. V., Musin Sh. I., et al. Clinical case of treatment of secondary chondrosarcoma developed due to Ollier disease. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):66–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-66-71.

3. Kumar A., Jain V. K., Bharadwaj M., Arya R. K. Ollier disease: pathogenesis, diagnosis, and management // Orthopedics. 2015;38(6):e497–506. DOI: 10.3928/01477447-20150603-58.

4. Pannier S., Legeai-Mallet L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(1):45–54.

5. Silve C., Juppner H. Ollier disease // Orphanet J Rare Dis. 2006;1:37. DOI: 10.1186/1750-1172-1-37.

6. Ollier M. Dyschondroplasia // Lyon Med. 1900;93:23–25.

7. Shavyrin A. B. Chondromatosis of bones (Ollier's disease): clinic, diagnostics, surgical treatment: autoref. diss. candidate of medical sciences. M., 1992:17. (In Russ.).

8. El Abiad J. M., Robbins S. M., Cohen B., et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: Patient

survey and review of clinical literature // Am J Med Genet A. 2020;182(5):1093–1103. DOI: 10.1002/ajmg.a.61530.

9. Amary M. F., Damato S., Halai D., et al. Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2 // Nat Genet. 2011;43(12):1262–5. DOI: 10.1038/ng.994.

10. Milgram J. W. The origins of osteochondromas and enchondromas. A histopathologic study // Clin Orthop Relat Res. 1983;174:264–284.

11. Schwarz W., Harges J., Schulte M. Multiple enchondromatosis: Ollier's disease // Unfallchirurg. 2002;105:1139–1142.

12. Klein C., Delcourt T., Salon A., et al. Surgical treatment of enchondromas of the hand during childhood in Ollier disease // The Journal of Hand Surgery. 2018;43(10):946.e1-946.e5. DOI: 10.1016/j.jhsa.2018.02.010.

13. Spranger J., Kemperdieck H., Bakowski H., Opitz J. M. Two peculiar types of enchondromatosis // Pediatr Radiol. 1978;7:215–219.

14. Halal F., Azouz E. M. Generalized enchondromatosis in a boy with only platyspondyly in the father // Am J Med Genet. 1991;38:588–592.

15. Arenberg A. A. Bone dyschondroplasia (clinic, diagnosis, treatment): Avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 1964:15. (In Russ.).

16. Molotiagin D. G., Pashtiani R. V., et al. Clinical case of Ollier's disease with pain syndrome // Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2016;1(53):129–132 (In Russ.).

17. Verdegaaal S. H., Bovee J. V., Pansuriya T. C., et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients // Oncologist. 2011;16:1771–1779.

18. Hiroshi I., Shigeru Y., Yukitomo I., et al. Supratentorial multifocal gliomas associated with Ollier disease harboring IDH1 R132H mutation: A case report // Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology. 2023;43(5):413–420. DOI:10.1111/neup.12902.2023.

19. Pansuriya T. C., van Eijk R., d'Adamo P., et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome // Nat Genet. 2011;43:1256–1261.

20. Hopyan S., Gokgoz N., Poon R., et al. A mutant PTHrP type I receptor in enchondromatosis // Nat Genet. 2002;30(3):306e310.

21. Godkin O., Ellanti P., O'Toole G. Ollier's disease: features of the hands // BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr.2017220009. DOI: 10.1136/bcr-2017-220009.

22. Chang D., Wei C., Fujun L., et al. Skull base chondrosarcoma caused by Ollier disease: a case report and literature review // World Neurosurg. 2019;127:103–8. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.03.037.

23. Chun K. A., Stephanie S., Choi J. Y., et al. Enchondroma of the Foot // J. Foot Ankle Surg. 2015;54(5):836–839.

24. Herget G. W., Strohm P., Rottenburger C., et al. Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis on the clinical behavior, radiology, malignant transformation and the follow up // Neoplasma. 2014;61(4):365–78.

25. Kadar A., Kleinstern G., Morsy M., et al. Multiple Enchondromas of the Hand in Children: Long-Term Follow-Up of Mean 15.4 Years // J Pediatr Orthop. 2018;38(10):543–548. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000869.

26. O'Connor M. I., Bancroft L. W. Benign and malignant cartilage tumors of the hand. Hand Clin. 2004;20: 317–323.

27. Poll S. R., Martin R., Wohler E., et al. Disruption of the HIF-1 pathway in individuals with Ollier disease and

Maffucci syndrome // PLoS Genet. 2022;18(12):e1010504. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010504.

28. Tordai P., Hoglund M., Lugnegård H. Is the treatment of enchondroma in the hand by simple curettage a rewarding method? // J Hand Surg Br. 1990;15(3):331e334.

29. Hasselgren G., Forssblad P., Törnvall A. Bone grafting unnecessary in the treatment of enchondromas in the hand // J Hand Surg Am. 1991;16(1):139e142.

30. Yang Y, Tian W, Li C, et al. Corticoplasty for multiple enchondromatosis of hand // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. 2014;28(1):34e37.

31. Klausmeyer M. A., Cohen M. J., Kulber D. A. Reconstruction of Ollier disease in a severely involved hand // Ann Plast Surg. 2013;71(6):646e648.

32. Liu J., Hudkins P. G., Sweet R. G. et al. Bone sarcomas associated with Ollier's disease // Cancer. 1987;59:1376–1385.

33. Rozeman L. B., Hogendoorn P. C., Bovee J. V. Diagnosis and prognosis of chondrosarcoma of bone // Expert Rev Mol Diagn. 2002;2:461–472.

34. Schaison F., Anract P., Coste F. et al. Chondrosarcoma secondary to multiple cartilage diseases. Study of 29 clinical cases and review of the literature // Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1999;85:834–845.

35. Fletcher D. M., Unni K. K., Mertens F. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone // World health organization classification of tumors. 2002;4:234–257.

36. Schwartz H. S., Zimmerman N. B., Simon M. A. et al. The malignant potential of enchondromatosis // J Bone Joint Surg Am. 1987;69:269–274.

37. Casal D., Mavioso C., Mendes M. M. et al. Hand involvement in Ollier disease and Maffucci syndrome: a case series // Acta Reumatol Port. 2010;35:375–378.

38. Vázquez-García B., Valverde M., San-Julian M. Ollier disease: benign tumours with risk of malignant transformation. A review of 17 cases // An Pediatr (Barc). 2011; 74(3):168e173.

39. Sassoon A. A., Fitz-Gibbon P. D., Harmsen W. S. et al. Enchondromas of the hand: factors affecting recurrence, healing, motion, and malignant transformation // J Hand Surg Am. 2012;37:1229–1234.

Информация об авторах

Александров Тимофей Игоревич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна (г. Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-6257-8356; **Прохоренко Валерий Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна (г. Новосибирск, Россия), зав. кафедрой травматологии и ортопедии, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-0655-9644; **Симонова Екатерина Николаевна**, младший научный сотрудник, Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна (г. Новосибирск, Россия), ORCID: 0000-0002-4368-169X.

Information about authors

Aleksandrov Timofei I., Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Endoprosthetics and Endoscopic Joint Surgery, Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0002-6257-8356; **Prokhorenko Valerii M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Research Fellow, Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics (Novosibirsk, Russia), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0002-0655-9644; **Simonova Ekaterina N.**, Junior Research Fellow, Ya. L. Tsiv'yan Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics (Novosibirsk, Russia), ORCID: 0000-0002-4368-169X.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертную оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высылается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

• Статьи публикуются в журнале бесплатно.

ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» («Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals»), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикации».

I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 — 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследование, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

III. Оформление рукописи

1. Рукопись. Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение *.doc, *.docx, *.rtf).

2. Объем полного текста рукописи должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

3. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

4. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

- **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

- **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

- **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 — 200 слов (250 — 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

- **Название статьи.**

- **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

- **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

- **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion — Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• **Благодарности на русском языке:** в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• **Благодарности на английском языке (Acknowledgements).**

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

Внимание!

НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

— тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

— статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

— диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. — 2016. — Т. 23, № 1. — С. 54 — 58.

• **References** (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников — на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем — инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova*. 2016;23(1):54 — 58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, приносимой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (*пример: Рис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,
Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07
факс: 8 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор — академик РАН, профессор С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора — профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора — академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

REGULATIONS FOR AUTHORS

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

PEER REVIEW PROCESS

- Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

- All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

- One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

- Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

- In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

- The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

INDEXATION

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

AUTHOR GUIDELINES

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

I. Provision of Informed Consent

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25 — 32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

III. Manuscript preparation

1. Manuscript. Please send the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (*.doc, *.docx, *.rtf.).

2. The length of the full text of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

3. Manuscript formatting. The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

4. The file with the text of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

• **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be stood before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

• **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

• **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150–200 words (250–750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

• **Article title.**

• **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

• **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

• **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

• **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

• **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

• **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine — Medical Subject Headings (MeSH).

• **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

• **Acknowledgements in Russian:** this section should contain full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

• **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

• **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

– theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

– statistic digests (indicated in pageby page footnotes);
– dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usabaliev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. – 2016. – T. 23, № 1. – P. 54–58.

• **References** (in English).

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources – in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usabaliev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be convenient and understandable for reading.

The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated into English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in *.jpg, *.bmp or *.gif (*.doc and *.docx – if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponded the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07
Fax: 7 (812) 338-66-77
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief — *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors — *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors — *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Урал Пресс». Подписной индекс для организаций и частных лиц — 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77

Научный редактор *А. Г. Кучер*

Секретарь редакции *Д. А. Точилина*

Компьютерная верстка и подготовка оригинал-макета *А. А. Чиркова*

Корректор *В. В. Бутакова*

18+

Журнал зарегистрирован
Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.

Подписано в печать 31.10.2024 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 11,25. Тираж 1000 экз. № 215/24.

РИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

© УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2024