

18. Liebowitz M.R. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder / M.R. Liebowitz, A.J. Gelenberg, D. Munjack // *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:190-198. doi: 10.1001/archpsyc.62.2.190.
19. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials / A.F. Carvalho, T. Hyphantis, P.M. Sales [et al.] // *Cancer Treat Rev*. – 2014. – V. 40(3). – pp. 349-355. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.09.009/
20. Metabolic Drug Interactions Between Antidepressants and Anticancer Drugs: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Hypericum Extract / F. Caraci, R. Crupi, F. Drago [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2011. – V. 12(6). – pp. 570-577. doi:10.2174/138920011795713706
21. Navari R.M. Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy / R.M. Navari, M.C. Brenner, M.N. Wilson // *Breast Cancer Res Treat*. – 2008. – V.112(1). – pp. 197–201. doi: 10.1007/s10549-007-9841-z.
22. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases / G. Schillani, M.A. Capozzo, D. Era [et al.] // *Tumori*. – 2011. – V. 97(3). – pp. 358–361. doi: 10.1700/912.10034.
23. Pezzella G. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline / G. Pezzella, R. Moslinger-Gehmayr, A. Contu A. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2001. – V. 70(1). – pp.1-10. doi: 10.1023/a:1012518831494.
24. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. / G.G. Kimmick, J. Lovato, R. McQuellon [et al.] // *Breast J.* – 2006. – V.12(2). – pp. 114-122. doi: 10.1111/j.1075-122X.2006.00218.x
25. Rustad J.K. Cancer and post-traumatic stress disorder: diagnosis, pathogenesis and treatment considerations / J.K. Rustad, D. David, M.B. Currier // *Pall Supp Care*. – 2012. – V. 10(3). – pp. 213–223. doi: 10.1017/S1478951511000897.
26. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. / I. Wiśniewska, B. Jochymek, M. Lenart-Lipińska [et al.] // *Breast Cancer*. – 2016. – V. 23. – pp. 178–182. doi: 10.1007/s12282-015-0655-2.
27. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists. / L. Grassi, M.G. Nanni, G. Rodin [et al.] // *Ann Oncol*. – 2018. – V. 29(1). – pp. 101-111. doi: 10.1093/annonc/mdx526.
28. Torta R. Duloxetine for the treatment of mood disorder in cancer patients: a 12-week case-control clinical trial / R. Torta, P. Leombruni, R. Borio R., Castelli L. // *Hum. Psychopharmacol*. – 2011. – V. 26. – pp. 291-299. doi: 10.1002/hup.1202.
29. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Ramaswami, M. D. Villarreal, D. M. Pitta [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2015. – V. 152(2). – pp. 231-237. doi: 10.1007/s10549-015-3465-5.

Д.А. Бондаренко, Д.В. Смирнов, Н.В. Симонова,
В.А. Доровских, Р.А. Анохина, М.А. Штарберг

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕ- ТРОВ БИОХИМИЧЕСКОГО И АНТИОКСИ- ДАНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ ПОЛИХИМИО- ТЕРАПИИ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.09

УДК 618.11-006.04-089.163:615.272.03

Проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование по изучению параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников. Установлено, что введение пациентам химиопрепаратов способствует статистически значимому увеличению в крови аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида. Анализ влияния химиопрепаратов на активность компонентов антиоксидантной системы также показал снижение содержания церулоплазмينا и витамина Е в крови. Таким образом, включение антиоксидантов в схему лечения больных раком яичников следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: рак яичников, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, пациенты.

A controlled open randomized study of the parameters of biochemical and antioxidant status in ovarian cancer patients was conducted. It was established that the administration of chemotherapeutic drugs contributes to a reliable increase of plasma levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lipid hydroperoxides, diene conjugates, malondialdehyde. Analysis of the influence of chemotherapy on the activity of antioxidant system components also showed a decrease in the content of ceruloplasmin and vitamin E. Thus, the inclusion of antioxidants in the treatment scheme of ovarian cancer patients should be considered pathogenetically justified, clinically reasonable and promising.

Keywords: ovarian cancer, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, lipid peroxidation, antioxidant system, patients.

БОНДАРЕНКО Дмитрий Анатольевич – зам. гл. врача по лечебной работе КГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ Хабаровского края (г. Комсомольск-на-Амуре); аспирант Амурской ГМА МЗ России, <https://orcid.org/0000-0002-0853-7887>; **СМИРНОВ Дмитрий Владимирович** – к.м.н., гл. врач КГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ Хабаровского края, <https://orcid.org/0000-0001-5302-897X>; Амурская ГМА Минздрава России, г. Благовещенск; **СИМОНОВА Наталья Владимировна** – д.б.н., проф., <https://orcid.org/0000-0001-6805-2577>; simonova.agma@yandex.ru, **ДОРОВСКИХ Владимир Анатольевич** – д.м.н., проф., <https://orcid.org/0000-0002-5418-2466>, **АНОХИНА Раиса Афанасьевна** – к.м.н., ст. преподаватель, **ШТАРБЕРГ Михаил Анатольевич** – к.м.н., ст. лаборант, <https://orcid.org/0000-0002-4656-638X>.

Актуальной проблемой современной онкогинекологии является увеличение частоты встречаемости злокачественных опухолей яичников, основную массу которых составляют процессы III-IV стадии [2, 10]. Рак яичников является наиболее чувствительной к лечебному действию цитостатических препаратов опухолью, однако возможности специфической терапии ограничены в связи с токсическими осложнениями и выраженными нару-

шениями метаболических функций на уровне целостного организма, которые во многом зависят от активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1, 15]. Действие перекисных продуктов в этих условиях проявляется в увеличении ионной проницаемости мембран, разобщении окислительного фосфорилирования, нарушении структуры и функции митохондрий, рибосом, снижении активности мембраносвязанных ферментов [9]. Кроме

того, согласно литературным данным, препараты платины, используемые в основном в схеме лечения больных раком яичников, относятся к противоопухолевым средствам, потенциально вызывающим развитие гепатотоксичности [3]. Поэтому возникает необходимость разработки новых научно обоснованных подходов и патогенетически обоснованной оптимизации терапии у больных раком яичников [14].

Цель исследования – изучение параметров биохимического и антиоксидантного статуса у больных раком яичников в процессе полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42–511–99 от 29.12.98 г.), положениями Хельсинской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use), и с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» (протокол №4 от 22.11.2017).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. В экспериментальную группу включено 30 пациентов, находящихся на лечении в онкологическом диспансере Минздрава Хабаровского края (Комсомольск-на-Амуре). Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; верифицированный процесс (доказанный морфологически); рак яичников III стадии; отсутствие серьезных нарушений функции почек, печени и системы кровообращения; адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем; отсутствие первично-множественных, синхронных и метастатических злокачественных опухолей; добровольное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; прогрессирование заболевания на фоне специального лечения, выявление по данным контрольного клинического обследования отдаленных метастазов; наличие неконтролируемого суточного расстройства в анамнезе; предшествующая нейропатия любой

этиологии, более чем I степени тяжести; клинически значимые неконтролируемые нарушения: инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака, психиатрическое заболевание/социальные обстоятельства, ограничивающие возможность пациента выполнять требования исследования. Все пациенты получали ПХТ с использованием препаратов платины: цисплатина, карбоплатина (цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты алкилирующего типа, содержащие в составе молекул двухвалентную платину (II)) по схеме: карбоплатин AUC6-7 внутривенно (в/в) в 1-й день 21-дневного курса, или САР (цисплатин 50 мг/м² в/в, доксорубин 50 мг/м² в/в, циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного курса).

Забор крови осуществлялся до лечения и на 5-е сут лечения (в процессе ПХТ). Оценивали уровень общего билирубина, концентрацию общего белка и альбумина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) на биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Китай). Интенсивность процессов ПОЛ оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов АОС (церулоплазмينا, витамина Е) в плазме крови пациентов по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [8, 12, 17]. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO, фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью

программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Алгоритм клинико-биохимических исследований у онкологических больных включает обязательное определение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови, поскольку развитие злокачественных новообразований характеризуется, как правило, состоянием выраженной гипопротемии, обусловленной нарушением синтезирующей функции печени, расходом альбумина в качестве пластического материала для опухолевой ткани [4]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствовали о снижении концентрации общего белка на 15% в крови больных раком яичников на I этапе исследования (до лечения) в сравнении с аналогичным показателем в группе практически здоровых женщин (контроль), однако различия были недостоверны (табл. 1). Важно отметить, что содержание общего белка и альбумина у пациентов как на I, так и на II этапе исследования (в процессе ПХТ) находилось в диапазоне физиологической нормы, однако нормальная концентрация альбумина не всегда обеспечивает адекватную транспортную функцию белка, что может быть связано с нарушением вторичной и/или третичной структуры. Именно поэтому Т.В. Давыдовой и соавт. высказано мнение о необходимости изучения у больных раком яичников не только концентрации сывороточного альбумина, но и конформационно-транспортных характеристик последнего [4]. Исследование содержания общего билирубина показало достоверное снижение данного показателя на 42% в крови больных раком яични-

Таблица 1

Концентрация общего белка, альбумина (г/л) и общего билирубина (мкмоль/л) крови у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа		
		контрольная (практически здоровые), n=20	экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), n=30	
			I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Общий белок	65,0-85,0	82,5±4,4	70,7±5,6	69,8±6,0
Альбумин	35,0-45,0	44,2±2,5	43,0±3,1	41,5±3,6
Общий билирубин	8,5-22,5	11,8±1,2	6,9±0,6*	11,0±0,8**

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: * – статистическая значимость различия показателей по сравнению с практически здоровыми женщинами (контрольная группа) ($p < 0,05$);

** – статистическая значимость различия показателей по сравнению с пациентами на I этапе исследования (до лечения) ($p < 0,05$).

ков по сравнению с контролем и позволило констатировать гипобилирубинемия ($p < 0,05$). В процессе ПХТ (II этап лечения) уровень билирубина в экспериментальной группе имел тенденцию к росту в 1,5 раза, не выходя из диапазона физиологической нормы, относительно аналогичного параметра на I этапе ($p < 0,05$).

Исследование активности печеночных трансаминаз у больных раком яичников III стадии при поступлении в онкодиспансер (до лечения, I этап) позволило регистрировать уровень АлАТ и АсАТ в пределах нормы, достоверно не отличавшийся от аналогичных параметров у практически здоровых женщин (контроль) (табл. 2).

В процессе ПХТ на II этапе наблю-

ячников в сравнении с активностью данного фермента на I этапе исследований, что статистически значимо превысило контроль (в 3 раза). Однако важно отметить, что до лечения и в процессе ПХТ значения ЩФ не выходили из диапазона физиологической нормы, что коррелирует с литературными данными [14].

Таким образом, изучение параметров биохимического статуса у больных раком яичников III стадии свидетельствовало о формировании гепатоцеллюлярного типа повреждения печени при проведении ПХТ, основными патогенетическими механизмами которого являются, во-первых, непосредственная индукция апоптоза; во-вторых, образование токсичных

что в этих условиях антиоксидантная система (АОС) испытывает чрезвычайную нагрузку и напряжение, поскольку активность её компонентов направлена на стабилизацию процессов липопероксидации и ингибирование каскада реакций ПОЛ, носящих цепной лавинообразный характер. Кроме того, проведенными нами ранее доклиническими исследованиями на модели токсического повреждения печени, индуцированного введением четыреххлористого углерода, показана четкая взаимосвязь изменений в биохимическом статусе от состояния системы ПОЛ/АОС организма [11, 13]. Поэтому целесообразным, на наш взгляд, является изучение параметров антиоксидантного статуса при раке яичников в процессе ПХТ, что имеет принципиальное значение с целью дальнейшего осуществления своевременной фармакокоррекции изменений назначением антиоксидантных средств [16].

Исследование содержания продуктов липопероксидации в плазме крови больных раком яичников показало (табл. 3), что на фоне онкологического процесса наблюдается достоверное увеличение первичных продуктов ПОЛ (уровень гидроперекисей липидов был выше на 27%, диеновых конъюгатов – на 35%, $p < 0,05$) и недостоверное – вторичного продукта пероксидации малонового диальдегида (на 19%) в сравнении с аналогичными показателями в группе практически здоровых женщин. Анализируя степень накопления продуктов ПОЛ в динамике ПХТ, важно отметить статистически значимое повышение гидроперекисей липидов на 19% ($p < 0,05$), малонового диальдегида на 23% ($p < 0,05$) и диеновых конъюгатов на 12% на 5-е сут исследования (II этап) по отношению к данным параметрам на I этапе, что в свою очередь достоверно превысило контроль на 50, 46 и 51% соответственно ($p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются

Таблица 2

Показатели ферментативной активности (е/л) у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Группа		
		контрольная (практически здоровые), $n=20$	экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), $n=30$	
			I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Аланин-аминотрансфераза	10-31	22,0 $\pm$ 2,1	30,2 $\pm$ 2,8	93,7 $\pm$ 5,2***
Аспартат-аминотрансфераза	5-40	26,5 $\pm$ 2,8	37,7 $\pm$ 3,3	60,2 $\pm$ 4,5***
Щелочная фосфатаза	50-290	85,4 $\pm$ 5,5	153,7 $\pm$ 10,8*	258,9 $\pm$ 21,1***

далось достоверное повышение активности ферментов в крови пациентов в сравнении с показателями на I этапе и относительно верхней границы нормы (ВГН): уровень АлАТ превысил ВГН в 3 раза и в 3,1 раза был выше аналогичного параметра на I этапе ($p < 0,05$), АсАТ – в 1,5 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$), что указывает на развитие печеночного цитолиза (или печеночноклеточного лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) [3]) при введении препаратов платины. Полученные данные согласуются с результатами исследований Е.В. Максимовой, установившей увеличение уровня печеночных трансаминаз в 85,2% случаев у больных раком яичников на фоне ПХТ [5]. Расчет коэффициента де Ритиса (АсАТ/АлАТ) у пациентов на II этапе позволил зарегистрировать значение меньше 1 (0,64), что свидетельствует о ЛИПП с воспалительным типом ответа [6]. Проведение ПХТ сопровождалось статистически значимым повышением уровня ЩФ (на 68,4%) в крови больных раком

метаболизмов в реакциях I фазы (опосредовано цитохромами Р-450), приводящих к усилению ПОЛ в гепатоцитах и, как следствие, нарушению структур мембран клетки и некрозу; в-третьих, митохондриальные дисфункции; в-четвертых, нарушение кальциевого обмена в клетке, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , приводящее к повреждению клеточной стенки и ее лизису [3]. Вполне логично,

Таблица 3

Содержание продуктов ПОЛ (нмоль/мл) у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	контрольная (практически здоровые), $n=20$	Группа	
		экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), $n=30$	
		I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Гидроперекиси липидов	30,8 $\pm$ 2,1	39,0 $\pm$ 1,5*	46,5 $\pm$ 1,8* **
Диеновые конъюгаты	36,0 $\pm$ 2,0	48,6 $\pm$ 2,2*	54,5 $\pm$ 2,0*
Малоновый диальдегид	4,8 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 0,3* **

с результатами исследований Т.П. Генинга и соавт., свидетельствующими о повышении уровня вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови больных раком яичников в III клинической стадии по FIGO через 3 сут после первого курса ПХТ по схеме CAP и через 3 сут после второго курса [7].

Анализируя активность основных компонентов АОС (табл. 4), важно отметить, что на этапе поступления пациентов в онкодиспансер (до лечения) наблюдалось статистически значимое снижение уровня церулоплазмина на 38% ($p < 0,05$) и витамина Е на 22% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых женщин (контроль), что свидетельствует о напряжении АОС при раке яичников. ПХТ препаратами платины приводит к прогрессированию степени истощения АОС, на что указывает статистически значимое уменьшение концентрации церулоплазмина (на 29%) и витамина Е (на 22%) в плазме крови пациентов относительно показателей, полученных на I этапе исследования ($p < 0,05$). На 5-е сут лечения содержание церулоплазмина было на 55% ниже, чем в контрольной группе женщин, витамина Е – на 39% ($p < 0,05$), что позволяет констатировать факт уменьшения активности основных компонентов АОС на фоне повышения интенсивности процессов ПОЛ в условиях ПХТ.

Таким образом, лечение больных раком яичников с применением препаратов платины сопровождается изменениями в биохимическом и антиоксидантном статусе пациентов, что предопределяет необходимость включения в комплексную терапию лекарственных средств, обладающих гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

Выводы

1. Химиотерапия по схеме CAP у больных раком яичников III стадии способствует развитию печеночного цитолиза, индуцируя повышение активности АлАТ, АсАТ и ЩФ.

2. На фоне ПХТ рака яичников препаратами платины наблюдаются изменения антиоксидантного статуса организма, базируемые на накоплении продуктов липопероксидации и достоверном снижении активности основных компонентов АОС (церулоплазмина, витамина Е).

Литература

1. Антонеева И.И. Перекисное окисление липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы крови при раке яичников /

Содержание компонентов АОС (мкг/мл) у практически здоровых женщин и больных раком яичников III стадии на фоне полихимиотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа		
	контрольная (практически здоровые), n=20	экспериментальная (больные раком яичников в процессе полихимиотерапии), n=30	
		I этап (до лечения)	II этап (5-е сут лечения)
Церулоплазмин	$32,6 \pm 2,5$	$20,4 \pm 1,8^*$	$14,6 \pm 1,0^{**}$
Витамин Е	$54,2 \pm 3,0$	$42,5 \pm 2,2^*$	$33,2 \pm 1,5^{**}$

И.И. Антонеева // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. 87, № 3. – С. 213–214.

Antoneyeva I.I. Lipid peroxidation and the enzymatic link of the antioxidant blood system in ovarian cancer / I.I. Antoneyeva // Kazan Medical Journal. – 2006. – Vol. 87(3). – P. 213–214.

2. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантный потенциал у больных с распространенным раком яичников в динамике полихимиотерапии / В.А. Лебедева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 42–45.

The severity of lipid peroxidation and antioxidant potential in patients with advanced ovarian cancer in the dynamics of polychemotherapy / V.A. Lebedeva [et al.] // Siberian Oncology Journal. – 2007. – Vol. 2. – P. 42–45.

3. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы / Н.Т. Ватутин [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 325–333.

Hepatotoxicity of anticancer drugs: current status of the problem / N.T. Vatutin [et al.] // Russian Oncology Journal. – 2016. – Vol. 21(6). – P. 325–333. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333.

4. Клиническое и диагностическое значение функциональных и конформационных свойств альбумина сыворотки крови у больных раком яичников (пилотное исследование) / Т.В. Давыдова [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 2. – С. 59–61.

Clinical and diagnostic value of the functional and conformational properties of serum albumin in patients with ovarian cancer (a pilot study) / T.V. Davydova [et al.] // Tumors of the female reproductive system. – 2014. – Vol. 2. – P. 59–61.

5. Максимова Е.В. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии / Е.В. Максимова // Крымский терапевтический журнал. – 2011. – № 1. – С. 89–92.

Maksimova E.V. Drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy / E.V. Maksimova // Crimean Therapeutic Journal. – 2011. – Vol. 1. – P. 89–92.

6. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. – М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2015. – С. 358–368.

Practical recommendations for the medicinal treatment of malignant tumors (RUSSCO) / edited by V.M. Moiseenko. – M.: All-Russian

public organization "Russian Society of Clinical Oncology." – 2015. – P. 358–368.

7. Редокс-зависимые процессы в плазме крови, нейтрофилах и эритроцитах больных раком яичников после полихимиотерапии по схеме CAP / Т.П. Генинг [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Вып. 59. – С. 20–25.

Redox-dependent processes in plasma, neutrophils and erythrocytes of patients with ovarian cancer after polychemotherapy according to the CAP scheme / T.P. Gening [et al.] // Antibiotics and chemotherapy. – 2014. – Vol. 59. – P. 20–25.

8. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов, индуцированных ультрафиолетовым облучением: Дис. ... д-ра биол. наук / Н.В. Симонова. – Благовещенск, 2012.

Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of processes of lipid peroxidation induced by ultraviolet irradiation: Doctors diss. / N.V. Simonova – Blagoveshchensk. 2012.

9. Система «Перекисное окисление липидов – антиоксидантов» в организме – опухоленоситель в клинике и эксперименте / Т.В. Абакумова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 13–16.

System "Lipid peroxidation - antioxidants" in the body - the tumor carrier in the clinic and experiment / T.V. Abakumova [et al.] // Basic Research. – 2011. – Vol. 11. – P. 13–16.

10. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиального рака яичников / А.Е. Солопова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 75–83.

Modern views on the pathogenesis and diagnostic capabilities of epithelial ovarian cancer / A.Ye. Solopova [et al.] // Obstetrics, gynecology and reproduction. – 2016. – Vol. 10(1). – P. 75–83.

11. Сравнительная эффективность ремаксола и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте / Н.В. Симонова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 7. – С. 29–33.

Comparative effectiveness of remaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment / N.V. Simonova [et al.] // Experimental and Clinical Pharmacology. – 2018. – Vol. 81(7). – P. 29–33. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33.

12. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте / В.А. Доровских [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 18–22.

Comparative effectiveness of cytoflavin and its constituent components in experimental oxidative

stress / V.A. Dorovskikh [et al.] // *Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 80(4). – P. 18-22.

13. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода / В.А. Доровских [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2017. – Вып. 63. – С. 75-79.

Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride / V.A. Dorovskikh [et al.] // *Bulletin physiology and pathology of respiration*. – 2017. – Vol. 63. – P. 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564.

14. Туманян С.В. Пути оптимизации инфузионной терапии у больных раком яичников / С.В. Туманян, Д.В. Ярцева // *Анестезиология и реаниматология*. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 55-58.

Tumanyan S.V. Optimization of infusion therapy in patients with ovarian cancer / S.V. Tumanyan, D.V. Yartseva // *Anesthesiology and intensive care*. – 2015. – Vol. 60(1). – P. 55-58.

15. Черенков В.Г. Пути снижения побочных действий полихимиотерапии рака яичников III-IV стадий / В.Г. Черенков, Л.А. Чистякова // *Клиническая медицина (вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения): сборник научных трудов*. – Великий Новгород, 2001. – Вып. 11. – С. 164-167.

Cherenkov V.G. Ways to reduce the side effects of polychemotherapy of stage III-IV ovarian cancer / V.G. Cherenkov, L.A. Chistyakova // *Clinical medicine (questions of the clinic, diagnosis, prevention and treatment): collection of scientific papers*. – Velikiy Novgorod. – 2001. – Vol. 11. – P. 164-167.

16. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липи-

дов в плазме крови больных раком яичников / Д.А. Бондаренко [и др.] // *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена*. – 2018. – № 6. – С. 40-44.

Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer / D.A. Bondarenko [et al.] // *P.A. Herzen Journal of Oncology*. – 2018. – Vol. 6. – P. 40-44. DOI: 10.17116/onkolog2018706140.

17. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда / Д.И. Переверзев [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 9, № 5. – С. 42-45.

Effectiveness of Cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction / D.I. Pereverzev [et al.] // *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. – 2016. – Vol. 9(5). – P. 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45.

А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, М.Н. Петрова, А.Е. Стеблевская, С.А. Слепцова, Д.В. Шишигин, Э.Э. Конникова

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПАЦИЕНТА С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АМИЛОИДНОЙ АНГИОПАТИЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.69.10

УДК 616.8-005

Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) представляет собой заболевание мелких сосудов мозга, связанное с пожилым возрастом. Она характеризуется прогрессирующим отложением амилоида в мелких артериях и артериях среднего калибра, а также в капиллярах. Спорадическая амилоидная ангиопатия является причиной рецидивирующих кровоизлияний в мозг и когнитивных нарушений у пожилых людей. При подготовке данной статьи был проведен анализ современной литературы, а также клинического случая на тему церебральной амилоидной ангиопатии. Рассматриваются диагностика и терапия неврологических проявлений ЦАА.

Ключевые слова: церебральная амилоидная ангиопатия, спонтанные рецидивирующие кровоизлияния в мозг, когнитивные нарушения.

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a disease of the small cerebral vessels and it mostly affects older people. CAA is characterized by progressive deposition of amyloid-beta in small arteries and arteries of medium caliber, as well as in the capillaries. Sporadic amyloid angiopathy is a cause of recurrent cerebral hemorrhage and cognitive impairment in the elderly. The latest scientific researches and a case report of a patient who suffered from cerebral amyloid angiopathy were used in order to prepare this article. The diagnosis and treatment of CAA are considered.

Keywords: cerebral amyloid angiopathy, spontaneous recurrent cerebral hemorrhages, cognitive impairment.

ТАППАХОВ Алексей Алексеевич – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, с.н.с. УНЛ нейropsychofизиологических исследований Клиники МИ СВФУ; с.н.с. ЦНДЗ ЯНЦ КМП, dralex89@mail.ru; **ПОПОВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора по науке ЯНЦ КМП, проф. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tata2504@yandex.ru; **ПЕТРОВА Мария Николаевна** – зав. отд. Гериатрического центра РКБ №3, p.maria.n@mail.ru; **СТЕБЛЕВСКАЯ Анна Евгеньевна** – ординатор 2 года МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, anna.steblevskaya@mail.ru; **СЛЕПЦОВА Сардаана Александровна** – врач невролог Гериатрического центра РКБ №3; **ШИШИГИН Дмитрий Валерьевич** – ординатор 2 года МИ СВФУ им. М. К. Аммосова, dmitrij.shishigin@mail.ru; **КОННИКОВА Эдилия Эдуардовна** – к.м.н., доцент МИ, с.н.с. УНЛ нейropsychofизиологических исследований Клиники МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, edilia@mail.ru.

Введение. Церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) связана с отложением бета-амилоида (Аβ) в мозговых сосудах. ЦАА часто встречается в пожилом возрасте, она может вызывать спонтанное внутримозговое кровоизлияние (ВМК), вносит вклад в развитие когнитивных нарушений (КН), способствует возникновению геморрагических осложнений антикоагулянтной и тромболитической терапии. С фундаментальной точки зрения, ЦАА можно рассматривать как процесс, интегрирующий цереброваскулярный и нейродегенеративный пути старения мозга [9]. С патогенетической точки зрения, отложение β-амилоида вызывает эндотелиальную дисфункцию, нарушение ауторегуляции мозгового кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера, что способствует развитию кортикальной атрофии независимо от

наличия болезни Альцгеймера (БА) [9].

Риск развития ЦАА возрастает по мере увеличения возраста человека, что подтверждается данными аутопсии. Так, если она встречается только у 21% лиц в возрасте 61–70 лет, то среди лиц старше 91 года – у 69% [5]. При болезни Альцгеймера признаки ЦАА обнаруживаются в головном мозге у 85-95% пациентов [11]. При этом лишь у малой доли пожилых лиц в течение жизни диагностируются клинические проявления заболевания.

Цель работы: изучение церебральной амилоидной ангиопатии как причины геморрагического инсульта и фактора риска болезни Альцгеймера.

Клинические варианты. ЦАА включает в себя спонтанные долевые ВМК, КН и деменцию, а также транзиторные фокальные неврологические эпизоды (ТФНЭ), которые ассоциированы с конвексительными субарахноид-