

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№ 3

2018



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

(Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-47790
от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

**Журнал включен Высшей
аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученых степеней доктора
и кандидата наук**

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основан в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:

Россия, 432017, г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:

Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,
Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен
и тираж отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 10.09.2018.
Дата выхода в свет 10.09.2018.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 19,7. Тираж 500 экз.
Заказ № 128 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3
2018

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танашян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филишпов (Киев, Украина)
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2018

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet ПИ
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 10.09.2018.
Date of the press 10.09.2018.

Format 60×84 1/8.
Print. page 19,7.
Circulation is 500 copies.
Order No. 128 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 3

2018

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
R.M. Khayrullin (Ulyanovsk, Russia)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	8
Антипова В.Н., Гончарова Л.Н. АТЕРОСКЛЕРОЗ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	8
Степанова Р.Н. ПРОБЛЕМЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ.....	19
Мазурова О.В., Сапожников А.Н., Гурьева Е.С., Куликов В.Е., Данилова К.С. ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПАРАМЕТРЫ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ	29
Молчанова Ж.И. ИССЛЕДОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ	35
Кательницкий И.И., Кательницкий И.И., Божко А.В., Ливадная Е.С., Дурицкий М.Н. НОВЫЕ ПОДХОДЫ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	41
Шляпников М.Е., Портянникова Н.П., Линева О.И., Неганова О.Б. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРМИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ	48
Шабает Р.М., Староконь П.М., Ходырев С.А., Лисянский В.И. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	56
Радзинский В.Е., Аминова И.П., Крючко Д.С. СКРИНИНГ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ	63
Абакумова Т.В., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Генинг Т.П., Антонеева И.И. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ РЕДОКС-СИСТЕМЫ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.....	80
Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Чарышкин А.Л., Базаров Д.В., Лазаревский М.М. МЕСТО ХИРУРГИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МАЛТ-ЛИМФОМЫ ЛЕГКОГО	87
Савоненкова Л.Н., Анисимова С.В., Сидорова Ю.Д., Сидоров И.А., Чунина А.Ф. ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	94
Захватов А.Н., Беляев А.Н., Тарасова Т.В., Аванесов А.М., Захаркин И.А., Чекмаева А.А. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ	101

ФИЗИОЛОГИЯ.....	109
Баранов В.М., Катунцев В.П., Баранов М.В., Шпаков А.В., Тарасенков Г.Г. ВЫЗОВЫ КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ ПРИ ОСВОЕНИИ ЧЕЛОВЕКОМ ЛУНЫ: РИСКИ, АДАПТАЦИЯ, ЗДОРОВЬЕ, РАБОТОСПОСОБНОСТЬ	109
Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОЖИЛОГО ЧЕЛОВЕКА	124
Балиоз Н.В., Баранов В.И., Боброва Ю.В., Диверт В.Э., Кривошеков С.Г. ОСОБЕННОСТИ МЕЖСИСТЕМНОЙ ИНТЕГРАЦИИ И ХЕМОРЕАКТИВНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СПОРТИВНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ.....	133
Нечаева М.С., Тюнина О.И., Дорохов Е.В., Мерзликина М.А., Суворова Е.А. РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В ФОРМИРОВАНИИ АГРЕССИВНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ.....	145
Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Надеев А.П., Айдагулова С.В. МОРФОЛОГИЯ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС-ADOLESCENTS ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ.....	151
Лямина Д.А., Юрова Е.В., Хохлова А.В., Расторгуева Е.В., Белобородов Е.А., Толочманова О.В. РАЗРАБОТКА И СИНТЕЗ ПЕПТИДА ТРОПНОГО К ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОМУ ПОВЕРХНОСТНОМУ АНТИГЕНУ	157
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....	165

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	8
Antipova V.N., Goncharova L.N. ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATIC DISEASES.....	8
Stepanova R.N. PROBLEMS OF DELIVERY AFTER CESAREAN SECTION	19
Mazurova O.V., Sapozhnikov A.N., Gur'eva E.S., Kulikov V.E., Danilova K.S. INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON QUALITY OF LIFE AND PSYCHOEMOTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME	29
Molchanova Zh.I. COMORBIDE DEPRESSION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS LIVING IN THE NORTHERN REGION.....	35
Katel'nitskiy I.I., Katel'nitskiy I.I., Bozhko A.V., Livadnyaya E.S., Duritskiy M.N. NEW APPROACHES OF INPATIENT-CARE-REPLACING TECHNOLOGIES IN TREATING PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES.....	41
Shlyapnikov M.E., Portyannikova N.P., Lineva O.I., Neganova O.B. PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER: DIAGNOSTICS AND THERAPY	48
Shabaev R.M., Starokon P.M., Khodyrev S.A., Lisyanskiy V.I. EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH FIBROCYSTIC MASTOPATHY DURING A LONG-TERM POST-OPERATIONAL PERIOD.....	56
Radzinskiy V.E., Aminodova I.P., Kryuchko D.S. SCREENING OF TUMOR DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM: POSSIBILITIES AND PROSPECTS.....	63
Abakumova T.V., Dolgova D.R., Gening S.O., Gening T.P., Antoneeva I.I. PROGNOSTIC ROLE OF ASCITIC FLUID REDOX SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER.....	80
Toneev E.A., Martynov A.A., Charyshkin A.L., Bazarov D.V. SURGERY IN COMBINED TREATMENT OF PULMONARY MALT-LYMPHOMA.....	87
Savonenkova L.N., Anisimova S.V., Sidorova Yu.D., Sidorov I.A., Chunina A.F. MORTALITY OF TUBERCULOSIS PATIENTS DURING HIV-INFECTION EPIDEMIC.....	94
Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Tarasova T.V., Avanesov, A.M. Zakharkin I.A., Chekmaeva A.A. PATHOGENETIC CORRECTION OF CYTOKINE DISBALANCE IN EXPERIMENTAL POSTTRAUMATIC ARTHRITIS	101

PHYSIOLOGY	109
Baranov V.M., Katuntsev V.P., Baranov M.V., Shpakov A.V., Tarasenkov G.G. CHALLENGES for SPACE MEDICINE IN HUMAN DEVELOPMENT OF THE MOON: RISKS, ADAPTATION, HEALTH, WORKABILITY	109
Shabalin V.N., Shatokhina S.N. INFLUENCE OF SOCIAL ENVIRONMENT ON MENTAL HEALTH FORMATION OF AN ELDERLY PERSON.....	124
Balioz N.V., Baranov V.I., Bobrova Yu.V., Divert V.E., Krivoshekov S.G. INTERSYSTEM INTEGRATION AND CHEMORESPONSIVENESS OF CARDIORESPIRATORY SYS- TEM IN ATHLETES ACCORDING TO THEIR SPORTS QUALIFICATION	133
Nechaeva M.S., Tyunina O.I., Dorokhov E.V., Merzlikina M.A., Suvorova E.A. TESTOSTERONE LEVEL AND AGGRESSION AMONG STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES.....	145
Elyasin P.A., Zalavina S.V., Mashak A.N., Nadeev A.P., Aydagulova S.V. SMALL INTESTINE MORPHOLOGY OF RATS-ADOLESCENTS WITH CHRONIC CADMIUM SULFATE INTOXICATION	151
Lyamina D.A., Yurova E.V., Khokhlova A.V., Rastorgueva E.V., Beloborodov E.A., Tolochmanova O.V. DEVELOPMENT AND SYNTHESIS OF PEPTIDE WITH TROPISM TO PROSTATE-SPECIFIC SURFACE ANTIGEN	157
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS	165

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.13.002.2-004.6

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17210

АТЕРОСКЛЕРОЗ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.Н. Антипова, Л.Н. Гончарова

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

e-mail: valentina.antipova@gmail.com

Ревматические болезни (РБ) в клинической практике нередко являются причиной смерти больных молодого и среднего возраста. В последние годы активно обсуждается высокая смертность больных РБ от сердечно-сосудистых катастроф. Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РБ являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. Доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, увеличение уровня коронарного кальция) у больных РБ выявляются значительно чаще, чем в общей популяции. В многочисленных исследованиях показано, что у больных РБ риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2–5 раз выше, чем в общей популяции. Это приводит к уменьшению продолжительности жизни данной категории пациентов в среднем на 5–10 лет. У больных ревматоидным артритом (РА) в 2 раза чаще, чем у больных без него, развивается инфаркт миокарда и имеет место внезапная коронарная смерть, уже за 2 года до установления диагноза РА эти пациенты в 3 раза чаще госпитализируются по поводу острого коронарного синдрома. Увеличение частоты факторов сердечно-сосудистого риска показано и при анкилозирующем спондилите, системной красной волчанке. Обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при РБ: накопление кардиоваскулярных факторов риска; общие иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза РБ и атеросклероза; побочные эффекты лекарственной терапии; недостаточное внимание к необходимости профилактики кардиоваскулярных осложнений при этих заболеваниях; факторы, связанные с прогрессированием самих РБ.

Ключевые слова: ревматические болезни, атеросклероз, иммуновоспалительные механизмы, кардиоваскулярные факторы риска, эндотелиальные дисфункции, толщина комплекса интима-медиа.

Иммуновоспалительные ревматические болезни (РБ) занимают существенное место в структуре заболеваемости населения всех стран мира, характеризуются широкой распространенностью, поражением людей различных возрастных групп, прогрессирующим характером течения со склонностью к хронизации, приводящей к потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. Распространенность РБ среди взрослого населения достигает 2 %. За последние годы среди всех регистрируемых причин инвалидности число больных РБ увеличилось с 7,4 до

10,6 % [1]. В клинической практике РБ нередко являются причиной смерти больных молодого и среднего возраста, приводят к сокращению продолжительности жизни больных, а пятилетняя выживаемость больных с тяжелыми формами системных болезней соединительной ткани не превышает 50 %, что сопоставимо с исходами при лимфогранулематозе, инсульте, сахарном диабете и распространенных поражениях коронарных артерий [2, 3]. Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РБ являются кардиова-

скулярные (КВ) осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. Доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), увеличение уровня коронарного кальция, тенденция к повышению индекса атерогенности, повышение риска метаболического синдрома) у больных РБ выявляются значительно чаще, чем в общей популяции [4–6, 8–11]. На заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии наук, которое состоялось 26 февраля 2015 г., рассматривались вопросы, посвященные кардиоваскулярной патологии при РБ, и было принято постановление: «Считать проблему ССЗ, связанных со структурными, функциональными и морфологическими изменениями сердца и сосудов при иммуновоспалительных РБ, теоретически и практически значимой в отношении расширения представлений о роли иммунных нарушений в развитии атеросклеротического поражения сосудов и требующей специальных подходов к диагностике и лечению ССО».

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные атеросклерозом, при РБ имеют особенности, характеризующиеся многососудистым поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, высокой частотой бессимптомного инфаркта миокарда (ИМ) [5, 6]. По данным патоморфологического исследования у больных РБ отмечена высокая частота «ранних» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки. При РБ наблюдается высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов, составляющая 25–45 % [2, 7]. Такие маркеры поражения сердечно-сосудистой системы, как дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда желудочков, в 35–50 % случаев регистрируются уже на ранних стадиях заболевания, и степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [8–10].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышении риска кардиоваскулярной летальности при ревматоидном арт-

рите (РА) более чем на 40 % по сравнению с общей популяцией [10, 12]. Данный показатель сопоставим с таковым у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [3]. Основными причинами высокой смертности от ССО при РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности. Наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным КВ-риском согласно существующим стандартным методам его определения, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни [4]. Каждый третий больной РА и системной красной волчанкой (СКВ) имеет признаки доклинического атеросклероза [5–10, 12]. У больных РА в 2 раза чаще, чем у больных без РА, развивается ИМ и имеет место внезапная коронарная смерть [10, 12]. У больных РА с большей частотой, чем в контрольной группе, выявляется многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий при проведении коронароангиографии [11, 13]. Доказано, что риск ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СКВ в 5–6 раз выше, чем в общей популяции, а у молодых женщин с СКВ в возрасте 35–44 лет – в 50 раз. По данным проспективных исследований, примерно у 10 % пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых и периферических артерий), а при аутопсии атеросклероз выявляется более чем у половины пациентов [13, 15]. Совершенствование диагностических методов позволяет выявить КВ-нарушения при атеросклерозе более чем в 50 % случаев [16].

Обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска КВ-катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при РБ. Установлено, что риск преждевременного развития и прогрессирования атеросклероза при РБ ассоциируется не только с традиционными факторами риска (ТФР), но и с общими иммуновоспалительными механизмами, аутоиммунным поражением сердца и сосудов, лежащими в основе патогенеза РБ и атеросклероза [17–19]; побочными эффектами лекарственной терапии; не-

достаточным вниманием к необходимости профилактики КВ-осложнений при этих заболеваниях; факторами, связанными с прогрессированием самих РБ.

В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска в развитии атеросклероза у пациентов с РБ [17, 19]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, посвященных влиянию ТФР на развитие КВ-событий у пациентов с РБ, показано, что детерминантами атеросклеротической бляшки и утолщения КИМ по данным ультразвукового исследования сонных артерий больных РА, СКВ и системной склеродермией (ССД) являются возраст, пол, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), что в 1,5–2,5 раза увеличивает риск ССО у пациентов с РБ [19–20].

Так, например, среди ТФР особое значение имеет курение, предрасполагающее к развитию не только ССЗ, но и серопозитивного РА, выявляемого у пациентов до клинической манифестации артрита, и ассоциирующееся с более тяжелым течением РА. При исследовании влияния курения на уровни провоспалительных цитокинов показано, что у курящих мужчин концентрация ИЛ-6 выше, чем у некурящих ($9,6 \pm 7,6$ против $6,2 \pm 6,6$ пг/мл; $p=0,013$). Не исключается вероятность, что курение реализует атерогенные эффекты посредством влияния на сосудистую стенку провоспалительных сигналов, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ-6 [21, 27]. Именно сочетание ТФР и системного воспаления определяет развитие и скорость прогрессирования атеросклероза при РБ. Эти данные согласуются с результатами метаанализа, в котором показано, что у пациентов с ранним РА по сравнению с контролем существенно выше толщина (тКИМ) и частота атеросклеротических бляшек сонных артерий, а высокая воспалительная активность вносит существенный вклад в увеличение тКИМ сонных артерий [23–26].

Большинство пациентов с ранними стадиями РБ еще до начала терапии базисными

противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами имеют высокий риск ССО, что обусловлено высокой частотой таких ТФР, как дислипидемия (ДЛП, 84 %), АГ (62 %) и ожирение (55 %), а также субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Наиболее ярким представителем иммуновоспалительных РБ является РА [1]. Еще до начала заболевания происходит накопление ТФР, а затем системное ревматоидное воспаление способствует развитию клинических проявлений ССЗ [21–26]. После дебюта РА отмечено увеличение риска развития ИМ на 60 %. Важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов [24, 25]. Доказано существование тесной связи между прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и гиперпродукцией широкого спектра провоспалительных медиаторов и аутоантител при РА (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам), отражающих выраженность воспаления, патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета и дисфункцию эндотелия. Риск развития ССО у больных РА, находящихся в ремиссии, на 53 % ниже, чем у больных с сохраняющейся высокой активностью заболевания [25].

Увеличение частоты факторов сердечно-сосудистого риска показано и при анкилозирующем спондилите (АС) [26–28]. По данным M. Dougados et al., пациенты с АС чаще курят и нередко имеют больший ИМТ по сравнению с контролем [26]. У пациентов с АС выявлены более высокие значения С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и фибриногена, что позволяет предположить, что неблагоприятный КВ-профиль пациентов с АС может быть связан не только с ТФР, но и с системным воспалением [27, 28].

Хроническое/аутоиммунное воспаление играет ведущую роль в формировании метаболического синдрома (МС) у больных РБ, так как увеличение концентрации острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии ассоциируется с

различными компонентами МС: ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, липидного обмена и АГ [29, 30]. Установлено, что у пациентов с сочетанием РА и МС наблюдается более высокая активность РА. Жировая ткань рассматривается как важный «иммуноэндокринный» орган, клетки которого (адипоциты) синтезируют широкий спектр провоспалительных медиаторов (цитокинов и адипоцитокинов), участвующих в развитии воспаления у пациентов как с атеросклеротическим поражением сосудов, так и с РА [31].

В многочисленных метаанализах показано, что РА и СКВ ассоциируются с инсулинорезистентностью и накоплением висцеральной жировой ткани. Оба состояния являются компонентами МС, который рассматривается в настоящее время как следствие субклинического иммунного воспаления и является фактором риска атеросклероза у больных РБ [21, 29, 30].

Роль нарушений жирового обмена в развитии КВ-катастроф у больных РА изучена недостаточно, и его клиническое значение в развитии ССО у больных РА «парадоксально» [30–32]. Показано, что у больных с высокой активностью РА уровни холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ниже, чем в общей популяции, и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [31, 32]. Такой «липидный парадокс» и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта ХС крови и приводит к изменению количественных и качественных показателей липидного спектра крови [30–32]. Но высокий уровень ХС ЛПНП также ассоциируется с повышением риска ИМ. Системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС крови. У больных РА повышение концентрации иммуновоспалительных маркеров сопровождается снижением уровней как атерогенных, так и антиатерогенных липидов. Данные исследования С.Е. Мясоедовой и соавт. указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, ци-

токинами (ИЛ-6, ФНО- β), клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА [31]. Следует отметить, что у пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ХС, триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [32]. При активном РА нарушения липидного спектра крови проявляются в снижении концентрации атерогенных липидов (ХС, ТГ) и антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП) и ассоциируются с повышением маркеров воспаления, прежде всего СРБ и ИЛ-6. Наиболее значимым ТФР развития КВ-патологии при РБ считается снижение уровня ХС ЛПВП. Известно, что снижение уровня ХС ЛПВП на 1 % повышает КВ-летальность на 2 % [33]. ЛПВП осуществляют антиатерогенное действие, участвуя в процессах обратного всасывания ХС (из атеросклеротической бляшки в гепатоциты), уменьшают окисление ЛПНП, снижая степень их атерогенности, и обладают противовоспалительным действием – подавляют выработку молекул адгезии эндотелиальными клетками. Снижение уровня ХС ЛПВП коррелирует с активностью воспаления [34]. Повышение СОЭ более 30 мм/ч сочетается со снижением содержания ТГ на 3,8 % и ХС ЛПВП на 5,7 %, что сопровождается уменьшением концентрации аро-А1, который обладает противовоспалительным действием. Повышение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) ассоциируется не только с наличием дислипидемии, но и с неблагоприятным КВ-прогнозом в целом [34–36].

У больных РА, ССД и СКВ установлена гипергомоцистеинемия – потенциально модифицируемый фактор риска атеросклероза. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с утолщением КИМ и повышенным уровнем коронарного кальция, причем у пациентов со стабильной и нестабильной бляшками концентрация гомоцистеина достоверно отличается. Отмечена связь между гипергомоцистеинемией и приемом препаратов с антифолатной активностью (метотрексат, сульфасалазин). На фоне приема фолиевой кислоты

наблюдают нормализацию уровня гомоцистеина при РА.

Ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и КВ-катастроф принадлежит ИЛ-6. Одним из наиболее важных системных провоспалительных эффектов ИЛ-6 является индукция острофазового воспалительного ответа, который ассоциируется с гиперэкспрессией гена ИЛ-6 в печени и проявляется увеличением синтеза острофазовых белков (СРБ, сывороточного амилоидного белка А, фибриногена, альфа-1-антитрипсина и гаптоглобина) и нарушением метаболизма липидов и липопротеидов крови – независимых предикторов ССО в общей популяции и при РА [37]. Влияние ИЛ-6 на метаболизм липидов проявляется снижением концентрации аполипопротеинов А1, А2, В, уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, повышением уровня ТГ [37]. ИЛ-6 увеличивает экспрессию рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), что приводит к снижению уровня липидов крови. Особенно важно, что ИЛ-6 повышает КВ-риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП).

По сравнению со здоровыми лицами у больных РА и СКВ наблюдается увеличение концентрации маркеров гиперкоагуляции (фибриногена, тканевого активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1, Д-димера и фактора фон Виллебранда), которые по данным эпидемиологических исследований ассоциируются с повышенным риском КВ-осложнений [38].

В настоящее время активно обсуждается роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простаглицлин), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбосан А2, супероксид-анион). Дисфункция эндотелия выявляется и при РБ, как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, независимо от активности болез-

ни и наличия КВ-факторов риска. У пациентов с РА наблюдают достоверное снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной сосудистой резистентности по сравнению с контролем. При этом выявлена обратная корреляция между концентрацией СРБ, сывороточного амилоидного белка А и параметрами сосудистой эластичности и сосудистой резистентности [38].

В настоящее время получены результаты, свидетельствующие о том, что в формировании ССО у части пациентов с РБ принимают участие генетические факторы, способствующие развитию у них таких процессов, как эндотелиальные дисфункции, атерогенез, нарушение функций адипоцитов, ожирение и хроническое воспаление [39–41].

Увеличение артериальной жесткости проявляется утолщением КИМ, что сопровождается изменением просвета артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением количества коллагена и снижением содержания эластина. Повышенная жесткость артерий приводит к изолированной систолической артериальной гипертензии. В свою очередь увеличение систолического АД – важная причина неблагоприятного прогноза ССЗ [42]. Увеличение жесткости артерий связано с повышением риска развития инсульта, ИБС и сердечной недостаточности независимо от АД. Повышенная жесткость артерий ассоциируется с процессом старения и часто сочетается с гипертензией, высоким потреблением натрия, сахарным диабетом, дислипидемией, ожирением, нейрогормональной активацией симпатической нервной системы [42–44]. Эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, сосудистому воспалению, гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток, повышенной деградации коллагена и эластина. Важную роль в патогенезе увеличения жесткости артериальной стенки может играть воспаление. Провоспалительные цитокины стимулируют локальный синтез СРБ в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. СРБ в свою очередь способствует развитию воспаления сосудистой стенки и нарушению функции эндотелия. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь СРБ с ар-

териальной жесткостью [44]. Показано, в частности, что СРБ тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции, которая может привести к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии. В то же время воспалительные изменения индуцируют развитие сосудистого фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют увеличению артериальной жесткости [43, 44].

Таким образом, при РБ атеросклеротические и иммуновоспалительные изменения сердца и сосудов взаимосвязаны, а КВ-ситуации являются одной из основных причин

летальности среди больных. КВ-катастрофы обусловлены ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Следует отметить, что увеличение смертности при РБ обусловлено накоплением как ТФР ССЗ, так и наличием хронического воспаления, побочными эффектами противоревматической терапии и, что особенно важно, недостаточным вниманием к ранней диагностике ССЗ и их профилактике. Поэтому важно проводить активную КВ-профилактику, своевременно выявлять ССО наряду с основной патологией, что окажет заметное влияние на прогноз пациентов с РБ.

Литература

1. *Насонов Е.Л., Насонова В.А.*, ред. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720.
2. *Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.* Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 678–702.
3. *Peters M.J., Symmons D.P., McCarrey D.W.* EULAR evidence-Based recommendation for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
4. *Горбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В.* Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (4): 381–386.
5. *Hollan I., Dessein P.H., Ronda N.* Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (10): 952–969. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
6. *Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A.* Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb. Haemost.* 2015; 113 (5): 916–930. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
7. *Meek I.L., Vonkeman H.E., van de Laar M.A.F.J.* Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 142. DOI: 10.1186/1471-2474-15-142.
8. *Alemao E., Cawston H., Bourhis F.* Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (5): 809–816. DOI: 10.1093/rheumatology/kev427.
9. *Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П.* Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 5 (121): 93–100.
10. *Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.* Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (2): 122–128.
11. *Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G.* Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (6): 934–939. DOI: 10.1093/rheumatology/kew506.
12. *Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г.* Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53 (1): 24–31.
13. *Colombo B.M., Murdaca G., Caiti M.* Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; (1108): 121–126.

14. *Dessein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J.* Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2007; 34 (5): 943–591.
15. *Roman M.J., Crow M.K., Lockshin M.D.* Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (10): 3412–3419.
16. *Leutermann D.* Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (6, Suppl. 28): 11–15.
17. *Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A.* The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.
18. *Corrales A., Gonzalez-Juanatey C., Peiro M.E.* Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (4): 722–727. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.
19. *Dalbeni A., Giollo A., Tagetti A.* Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int. J. Cardiol.* 2017; Jan. 14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072.
20. *Ajeganova S., Andersson M.L., Hafström I.* Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013; 65 (1): 78–87. DOI: 10.1002/acr.21710.
21. *Chung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein C.M.* Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (8): 1228–1233.
22. *Zhang J., Chen L., Delzell E.* The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
23. *Garcia-Gomez C., Bianchi M., de la Fuente D.* Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J. Orthop.* 2014; 5 (3): 304–311. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.304.
24. *Del Rincon I., Polak J.F., O’Leary D.H.* Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
25. *Skeoch S., Bruce I.N.* Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40.
26. *Mathieu S., Gossec L., Dougados M.* Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res.* 2011; 63 (4): 557–563.
27. *Van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J.* Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1473–1477.
28. *Kang E., Choi S., Lee S., Park Y.* Ftherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 399.
29. *Антипова В.Н., Казеева М.В.* Кардиоваскулярный риск и метаболический синдром у больных подагрой. *Известия высших учеб. заведений. Поволжский регион. Мед. науки.* 2015; 1 (33):108–117.
30. *Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.* Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (3): 302–312.
31. *Myasoedova S.E., Crowson C.S., Kremers H.M.* Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 482–487. DOI: 10.1136/ard.2010.135871.
32. *Кондратьева Л.В., Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.* Роль жировой ткани при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина.* 2014; 6: 62–66.
33. *Zhang J., Chen L., Delzell E.* The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
34. *Novikova D.S., Popkova T.V., Lukina G.V.* The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2016; 31: 202–207. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.
35. *Erhayim B., Pavitt S., Baxter P.* Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADE-RA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 436. DOI: 10.1186/1745-6215-15-436.

36. Buckley D.I., Fu R., Freeman M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and metaanalyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495.
37. Hingorani A.D., Casas J.P. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Lancet.* 2012; 379: 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
38. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О., Кононенко В.И. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 1 (56): 55–59.
39. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 460–469.
40. Chandra M., Miriyala S., Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res.* 2017; 2017: 6404638. DOI: 10.1155/2017/6404638.
41. Yamada Y., Eto M., Ito Y. Suppressive Role of PPAR γ -Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0136597. DOI: 10.1371/journal.pone.0136597.
42. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н. Взаимосвязь сердечно-сосудистых факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012; 8 (6): 756–765.
43. Чураков О.Ю., Шилкина Н.П. Эхоструктурные изменения при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом. *Архив внутренней медицины.* 2014; 5 (19): 59–61.
44. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (5): 853–859. DOI: 10.1007/s10067-0/5-2914-1.

ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATIC DISEASES

V.N. Antipova, L.N. Goncharova

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

e-mail: valentina.antipova@gmail.com

In clinical practice rheumatic diseases (RD) often cause death of young and middle-aged patients. In recent years, the high mortality rate of RD patients due to cardiovascular diseases has actively been discussed. Recent studies have shown that the leading causes of decline in life expectancy in RD patients are cardiovascular complications associated with atherosclerotic vascular lesions.

Preclinical forms of atherosclerosis (endothelial dysfunction, thickening of the intima-media complex, increase in coronary calcium level) are much more often in RD patients than in the general population.

Numerous studies have shown that the risk of cardiovascular diseases in RD patients is 2–5 times higher than in the general population. This leads to decline in life expectancy of these patients by 5–10 years averagely.

Patients with rheumatoid arthritis (RA) suffer from myocardial infarction and sudden coronary death twice as frequently as patients without it. These patients are more likely to be hospitalized for acute coronary syndrome three times as often, even 2 years before they are diagnosed RA.

Cardiovascular risks also increase in patients with ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus.

The authors discuss several possible causes that increase the risk of cardiovascular accidents in patients with accelerated atherosclerotic vascular disease and RD. They are the accumulation of cardiovascular risk factors; general immunoinflammatory mechanisms underlying the RD pathogenesis and atherosclerosis; side effects of drug therapy; insufficient attention to prevention of cardiovascular complications in patients with such diseases; factors associated with the RD progress.

Keywords: *rheumatic diseases, atherosclerosis, immunoinflammatory mechanisms, cardiovascular risk factors, endothelial dysfunctions, thickness of the intima-media complex.*

References

1. Nasonov E.L., Nasonova V.A., red. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 (in Russian).
2. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [Atherosclerosis in rheumatic diseases]. V knige: Nasonov E.L. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 678–702 (in Russian).
3. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. EULAR evidence-Based recommendation for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
4. Gorbunova Yu.N., Novikova D.S., Popkova T.V. Kardiovaskulyarnyy risk u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom do naznacheniya bazisnoy protivovospalitel'noy terapii (predvaritel'nye dannye issledovaniya REMARKA) [Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014; 52 (4): 381–386 (in Russian).
5. Hollan I., Dessein P.H., Ronda N. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (10): 952–969. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
6. Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb. Haemost.* 2015; 113 (5): 916–930. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
7. Meek I.L., Vonkeman H.E., van de Laar M.A.F.J. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 142. DOI: 10.1186/1471-2474-15-142.
8. Alemao E., Cawston H., Bourhis F. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (5): 809–816. DOI: 10.1093/rheumatology/kev427.
9. Maslyanskiy A.L., Zvartau N.E., Kolesova E.P. Subklinicheskoe porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh revmatologicheskimi zabolevaniyami [Subclinical lesion of cardiovascular system in patients with rheumatological diseases]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2015; 5 (121): 93–100 (in Russian).
10. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Serdechno-sosudistye zabolevaniya pri revmatoidnom artrite: novye dannye [Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 54 (2): 122–128 (in Russian).
11. Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (6): 934–939. DOI: 10.1093/rheumatology/kew506.
12. Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G. Otsenka kardiovaskulyarnogo riska u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom v ramkakh issledovaniya REMARKA (predvaritel'nye dannye) [Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: preliminary data]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2015; 53 (1): 24–31 (in Russian).
13. Colombo B.M., Murdaca G., Caiti M. Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; (1108): 121–126.
14. Dessein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2007; 34 (5): 943–951.
15. Roman M.J., Crow M.K., Lockshin M.D. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (10): 3412–3419.
16. Leutermann D. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (6, Suppl. 28): 11–15.
17. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.
18. Corrales A., Gonzalez-Juanatey C., Peiro M.E. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (4): 722–727. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.

19. Dalbeni A., Giollo A., Tagetti A. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int. J. Cardiol.* 2017; Jan. 14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072.
20. Ajeganova S., Andersson M.L., Hafström I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2013; 65 (1): 78–87. DOI: 10.1002/acr.21710.
21. Chung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein C.M. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (8): 1228–1233.
22. Zhang J., Chen L., Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
23. Garcia-Gomez C., Bianchi M., de la Fuente D. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J. Orthop.* 2014; 5 (3): 304–311. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.304.
24. Del Rincon I., Polak J.F., O’Leary D.H. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
25. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40.
26. Mathieu S., Gossec L., Dougados M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res.* 2011; 63 (4): 557–563.
27. Van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1473–1477.
28. Kang E., Choi S., Lee S., Park Y. Ftherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 399.
29. Antipova V.N., Kazeeva M.V. Kardiovaskulyarnyy risk i metabolicheskiy sindrom u bol'nykh podagroy [Cardiovascular risk and metabolic syndrome in patients with uratic arthritis]. *Izvestiya vysshikh ucheb. zavedeniy. Povolzhskiy region. Med. nauki.* 2015; 1 (33): 108–117 (in Russian).
30. Kondrat'eva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. Metabolicheskiy sindrom pri revmatoidnom artrite [Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013; 51 (3): 302–312 (in Russian).
31. Myasoedova S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 482–487. DOI: 10.1136/ard.2010.135871.
32. Kondrat'eva L.V., Gorbunova YU.N., Popkova T.V., Nasonov E.L. Rol' zhirovoy tkani pri revmatoidnom artrite [Role of adipose tissue in rheumatoid arthritis]. *Klinicheskaya meditsina.* 2014; 6: 62–66 (in Russian).
33. Zhang J., Chen L., Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
34. Novikova D.S., Popkova T.V., Lukina G.V. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2016; 31: 202–207. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.
35. Erhayiem B., Pavitt S., Baxter P. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 436. DOI: 10.1186/1745-6215-15-436.
36. Buckley D.I., Fu R., Freeman M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and metaanalyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495.
37. Hingorani A.D., Casas J.P. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Lancet.* 2012; 379: 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
38. Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Korolev M.A., Omel'chenko V.O., Kononenkov V.I. Polimorfizm genov endotelial'noy disfunktsii, koaktivatorov mitokhondrial'nogo biogeneza i plazminogen-plazminovoy sistemy v razvitii kardiovaskulyarnykh oslozhneniy pri revmatoidnom artrite [Gene poly-

- morphisms of endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogen/plasmin system in the development of cardiovascular events in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 1 (56): 55–59 (in Russian).
39. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 460–469.
 40. Chandra M., Miriyala S., Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res.* 2017; 2017: 6404638. DOI: 10.1155/2017/6404638.
 41. Yamada Y., Eto M., Ito Y. Suppressive Role of PPAR γ -Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0136597. DOI: 10.1371/journal.pone.0136597.
 42. Novikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. Vzaimosvyaz' kardiovaskulyarnykh faktorov riska s rigidnost'yu arterial'noy stenki u zhenshchin s vysokoy aktivnost'yu revmatoidnogo artrita [Relationship of cardiovascular risk factors and arterial wall stiffness in women with high activity of rheumatoid arthritis]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012; 8 (6): 756–765 (in Russian).
 43. Churakov O.YU., Shilkina N.P. Ekhostrukturnye izmeneniya pri ul'trazvukovom issledovanii brachiotsefal'nykh arteriy u bol'nykh revmatoidnym artritom [Structural changes in ultrasound investigation of brachiocephalic arteries in patients with rheumatoid arthritis]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014; 5 (19): 59–61 (in Russian).
 44. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (5): 853–859. DOI: 10.1007/s10067-0/5-2914-1.

УДК 618.5-089.888.61
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17211

ПРОБЛЕМЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Р.Н. Степанова

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

e-mail: rimmans2006@gmail.com

Последняя треть двадцатого столетия ознаменовалась созданием инновационных технологий оценки состояния плода (кардиотокография, УЗИ, доплерометрия), благодаря чему стала возможной ложноположительная гипердиагностика интранатального страдания плода; достижения в акушерстве и перинатологии спровоцировали драматическое увеличение числа кесаревых сечений (КС). Решением объединенного Пленума правлений Всесоюзного и Всероссийского научных медицинских обществ акушеров-гинекологов в 1986 г. пересмотрены вопросы, касающиеся определения места операции КС в современном акушерстве, оптимальной ее частоты и техники, определены и существенно расширены показания к абдоминальному родоразрешению.

Посредством КС в России на свет появляется каждый пятый ребенок, или 300 тыс. из 1,5 млн новорожденных. Благодаря либерализации показаний к КС его частота стремительно возрастает. Однако после КС матери умирают в 3 раза чаще, чем при вагинальных родах; перитонит и сепсис развиваются в 5–6 раз чаще, чем после родов через естественные родовые пути. Абдоминальное КС стало самым распространенным видом родоразрешающей операции, вследствие чего за последние 35 лет прогрессивно увеличилось число женщин репродуктивного возраста, začínающих беременность, имея рубец на матке. Вместе с тем около 80 % женщин с КС в анамнезе являются кандидатами для самостоятельных вагинальных родов в следующую беременность. Примерно 40 % из 1,3 млн КС в США являются повторными операциями. В связи с этим ведение последующей беременности и особенно родоразрешение этих женщин представляют серьезнейшую медицинскую и социальную проблему.

В статье рассматриваются вопросы материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при абдоминальном родоразрешении, факторы, благоприятствующие вагинальным родам, возможность прогнозирования благополучного исхода вагинальных родов у женщин с рубцом на матке после КС.

Ключевые слова: кесарево сечение, частота, показания, вагинальные роды после кесарева сечения.

Последняя треть двадцатого столетия ознаменовалась революционными достижениями в акушерстве, которые способствовали оптимизации неонатальной помощи, особенно незрелым и больным новорожденным, становлению новой клинической специальности «Перинатология», благодаря чему плод стал рассматриваться как пациент. Были созданы новые технологии мониторинга нарушений состояния плода. Эти достижения в акушерстве и перинатологии спровоцировали драматическое увеличение числа кесаревых сечений (КС).

Решением объединенного Пленума правлений Всесоюзного и Всероссийского научных медицинских обществ акушеров-гинекологов (1986) пересмотрены вопросы, касаю-

щиеся определения места операции КС в современном акушерстве, оптимальной ее частоты и техники, определены и существенно расширены показания к абдоминальному родоразрешению.

Показания были следующими: поперечное положение плода, упорная слабость родовых сил, тяжелая нефропатия и преэклампсия при неэффективности медикаментозной терапии; возраст первородящей 30 лет и старше в сочетании с тазовым предлежанием, перенашиванием, узким тазом, миопией; тазовое предлежание плода и осложненное течение родов вне зависимости от возраста роженицы; сужение таза, крупный плод; рубец на матке после перенесенного ранее КС; дистресс плода, не поддающийся коррекции; сахарный

диабет у матери (крупный плод); заболевания сердечно-сосудистой системы в сочетании с акушерскими показаниями; миома матки, если узлы препятствуют рождению плода.

Относительно техники операции предписано отдавать предпочтение КС в нижнем маточном сегменте с поперечным его разрезом. Корпоральное КС выполняется лишь при отсутствии доступа к нижнему сегменту матки, при выраженном варикозном расширении вен этой области, при шеечной миоме, при повторном КС с локализацией неполноценного рубца в теле матки, при центральном предлежании плаценты [1].

В настоящее время КС выполняют и по желанию женщины.

Благодаря либерализации показаний к КС его частота стремительно возрастает. Так, в Великобритании частота КС составляет 25 % от всех родов, из них плановые КС – 10 % и экстренные – 15 %; в США – 30 %. В РФ 2/3 КС выполняют в экстренном порядке [2]. В государственных клиниках Бразилии законодательно лимитирован верхний предел частоты КС – 35 %, тогда как в частном секторе 70 % родов заканчивается КС [3]. В РФ в 2006 г. частота КС составила 18,4 %, в г. Москве – 19,5 %. Посредством КС в России на свет появился каждый пятый ребенок, или 300 тыс. из 1,5 млн новорожденных [4].

Профессор В.Е. Радзинский считает неоправданным расширение показаний к абдоминальному родоразрешению, которое является причиной травматизма матери и даже материнской смерти [2]. После КС матери умирают в 3 раза чаще, чем при вагинальных родах. Перитонит и сепсис возникают в 5–6 раз чаще, чем после родов через естественные родовые пути. Наконец, самая главная проблема – растет число женщин с оперированной маткой, что в дальнейшем становится самым частым показанием к повторному КС. Имеет значение также коммерциализация родов: стоимость КС превышает стоимость родов через естественные родовые пути на 300–700 долларов. В частной клинике КС выполняют в зависимости от платежеспособности пациентки.

Основными причинами приверженности к КС являются снижение уровня подготовки

клиницистов и неумение инструментального трансвагинального ведения родов, неспособность медперсонала принять сложные роды, что объясняется несовершенством системы подготовки врачей и утратой традиций наставничества, чрезмерно негативным отношением к операциям наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода, тогда как эти родоразрешающие операции при строгом соблюдении условий их выполнения гораздо бережнее КС [2, 5].

Одной из причин повышения частоты КС также является ложноположительная гипердиагностика интранатального страдания плода благодаря современным методам оценки его состояния (кардиотокография, УЗИ и доплерометрия).

Увеличение числа КС происходит в т.ч. в связи с учетом пожеланий женщины: до 98 % женщин желают завершить беременность операцией КС. Нередко это желание поддерживается врачами, даже несмотря на отсутствие медицинских показаний.

Вопрос оптимальной частоты КС по-прежнему остается нерешенным. Вместе с тем ВОЗ еще в 1990 г. рекомендовала, независимо от страны и типа родовспомогательного учреждения, считать 10 % оптимальной частотой КС, так как именно при этой частоте КС не увеличивается показатель перинатальной заболеваемости и смертности, а возрастание частоты КС свыше 15–17 % повышает вероятность послеоперационных осложнений и материнской заболеваемости [2].

Принято считать, что КС – щадящий метод родоразрешения, позволяющий избежать перинатальной гибели плода и неврологических нарушений у новорожденного: при абдоминальном родоразрешении отсутствует родовая травма и интранатальная гибель плода, значительно снижаются неонатальная и материнская смертность, послеоперационная заболеваемость. Однако при КС возможны ранения сосудов и внутренних органов (мочевой пузырь, мочеточники, кишечник), ТЭЛА, эмболия околоплодными водами; частота гипотонического кровотечения в 3–5 раз выше, чем после самопроизвольных родов; возможны серьезные осложнения анестезии; у плода – ранение головки, тахипноэ. В отда-

ленном после КС периоде у матери отмечаются боли различной локализации (у 17 %), смещение матки спаечным процессом (у 6,6 %), нарушение сексуальной функции (у 25 %).

В настоящее время, несмотря на улучшение показателей материнской и перинатальной заболеваемости и смертности после КС, риск ухудшения материнского здоровья в 12 раз выше, чем при вагинальных родах. В РФ в 2005 г. после оперативных родов материнская смертность составила 27,4 на 100 тыс. живорождений [4–8]. Женщины, перенесшие КС, подвергаются высокому риску возникновения хронических заболеваний: спаечной болезни, болевого синдрома, бесплодия, а также перинатальных осложнений при последующих беременностях [9, 10].

D. Lagrew и соавт. в 2018 г. опубликовали Партнерское соглашение по охране материнства и Консенсус относительно снижения уровня частоты первого КС [11].

Таким образом, благодаря либерализации показаний абдоминальное КС стало самым распространенным видом родоразрешающей операции, вследствие чего за последние 35 лет прогрессивно увеличилось число женщин репродуктивного возраста, зачинающих беременность, имея рубец на матке. В связи с этим ведение последующей беременности и особенно родоразрешение этих женщин представляют серьезнейшую медицинскую и социальную проблему.

Повторное КС после предыдущего, несмотря на негативные следствия для здоровья, широко распространено в западных странах. Между тем риск гибели матери после повторного КС в 2–4 раза превышает риск при вагинальных родах. Вагинальные роды после КС в Канаде рекомендуются 80 % женщин, однако темпы естественных родов снижаются и лишь 1/3 матерей планирует рожать через естественные родовые пути после КС [12–14].

Л.С. Логутова и соавт., G. Davies et al. установили, что при отсутствии противопоказаний к вагинальным родам в 34 и 50 % случаев соответственно показанием к повторному КС был рубец на матке. Еще в 1986 г. на Канадской национальной согласительной

конференции по аспектам КС были оглашены результаты целого ряда исследований о возможности естественных родов после КС [15, 16]. Сообщалось также, что частота КС в Северной Америке существенно выросла, при этом 40 % КС выполнены повторно. Рекомендации конференции состояли в том, что, за исключением нескольких специфических показаний, следует после предыдущего КС, выполненного поперечным разрезом нижнего маточного сегмента, проводить вагинальные роды. На индивидуальном уровне вагинальные роды после предшествующего КС ассоциируются с низким риском материнской заболеваемости, снижением количества осложнений в будущую беременность, снижают показатель частоты КС [17, 18].

В 1916 г. Cragine (США) сформулировал догму: «Кесарево сечение однажды – кесарево сечение всегда», причем это правило распространялось на случаи, когда предыдущее КС было корпоральным, так как другие виды абдоминального КС к этому времени еще не были разработаны. В последующие годы была установлена возможность успешных естественных родов после КС.

Первый случай КС и спонтанных вагинальных родов после него зарегистрирован в 1500 г. в Швейцарии, когда Jacob Nufer, занимавшийся стерилизацией домашних животных, оказал акушерскую помощь своей жене после того, как 13 повитух оказались бессильны. Nufer уложил роженицу на стол, одним взмахом ножа рассек живот и извлек живого младенца. В дальнейшем эта женщина благополучно родила пятерых детей [19].

Повторное КС – главный источник эскалации частоты КС. Около 80 % женщин с КС в прошлом являются кандидатами для самостоятельных вагинальных родов в следующую беременность. Примерно 40 % из 1,3 млн КС в США являются повторными операциями. При этом преимущества вагинальных родов после предыдущего КС очевидны: снижается количество гистерэктомий, тромбозмобилических осложнений и гемотрансфузий, уменьшается время пребывания в стационаре [20, 21].

В настоящее время многие исследователи подтвердили возможность успешных ро-

дов *per vias naturales*, если первое КС было выполнено поперечным разрезом нижнего маточного сегмента и разрез зашит однорядным швом непрерывной синтетической лигатурой; если послеоперационный период протекал гладко и сформировался полноценный рубец; если показания к первому КС были преходящими и не повторились в следующих родах. Примерно у 50 % пациенток остаются показания, по которым было выполнено предыдущее КС и, следовательно, вновь показано оперативное родоразрешение [8, 11, 12, 18].

Пробные вагинальные роды после предыдущего КС проводят женщинам, желающим родить *per vias naturales*, как рекомендует Практический бюллетень американского колледжа акушерства и гинекологии [22–24]. В справочнике Калифорнийского университета «Акушерство» отмечается, что вероятность благополучного исхода родов через естественные родовые пути после предыдущего КС составляет 75–82 %, риск разрыва матки по рубцу в родах – всего 0,7 % [25].

Разрыв матки – экстремальная ситуация, требующая срочного хирургического вмешательства и в некоторых случаях – гистерэктомии. Почти всегда погибает плод, иногда – мать. Расхождение рубца после корпорального КС по своим последствиям не отличается от травматического или спонтанного разрыва матки и требует столь же радикального лечения. Однако расхождение рубца на нижнем маточном сегменте является относительно благоприятным осложнением, иногда оно происходит бессимптомно. Данное осложнение не сопровождается материнской смертностью, частота потери плода невелика, необходимость гистерэктомии возникает редко. Среди женщин, которых «пустили в роды», незначительное расхождение старого рубца (так называемые окна в стенке матки) происходит в 0,5–3,5 % случаев вагинальных родов без каких-либо серьезных последствий [7, 14, 26]. О.Г. Пекарев и соавт. исследовали морфологические характеристики рубца на матке после поперечного разреза нижнего маточного сегмента, зашитого затем однорядным непрерывным швом викриловой лигатурой, установили отсутствие нарушений гемодинамики и лимфооттока в слоях миометрия и

ткани рубца [27]. Большинство разрывов матки в экономически развитых странах возникают при вагинальных родах после предыдущего КС. В бедных же странах разрыв матки происходит по причине клинически узкого таза и при отсутствии доступа к оперативному родоразрешению [26, 28].

Страх врача перед разрывом матки чрезмерно преувеличен, считает В.Е. Радзинский: в настоящее время частота разрыва не превышает 1 % после разреза нижнего сегмента матки и 2 % после классического КС [29].

В 2010 г. на конференции Национального института им. Е. Кеннеди «Здоровье детей и развитие человека», посвященной проблеме вагинальных родов после КС, был представлен детальный анализ соотношения пользы и риска для естественных родов; рекомендовалось предоставить женщине возможность самой выбирать вагинальные роды после КС [16, 21, 30, 31].

В результате метаанализа 67 исследований, в т.ч. Кокрановской базы данных за 30 лет, установлено, что уровень материнской смертности при вагинальных родах с рубцом на матке и повторном КС достоверно выше для повторного КС: 13,4 против 3,8 на 100 тыс. живорождений. Частота разрыва матки для всех женщин с КС в анамнезе составила 3/1000, тогда как риск разрыва матки при вагинальных родах существенно выше: 4,7/1000 против 0,3/1000 при повторном КС. 74 % рожениц с рубцом на матке успешно разрешились *per vias naturales*. Исследователи заключают, что вагинальные роды после КС – наилучшая альтернатива для большинства женщин. Плохие материнские и перинатальные исходы были редки как при повторном КС, так и при вагинальных родах [32–35].

Вместе с тем страх акушеров перед возможным расхождением рубца на матке оказывает большое влияние на акушерскую практику. Сформулировавший свою догму 100 лет назад Срагине имел в виду женщин, перенесших классическое КС. Этот тезис был популярен в начале 20-го столетия, когда переливание крови, антибиотики, общая анестезия еще не стали повседневной реальностью. С того времени произошли столь значитель-

ные изменения в акушерстве, что придерживаться правила «КС однажды – КС всегда» в начале третьего тысячелетия неразумно.

Однако практика многих родовспомогательных учреждений по-прежнему базируется на этом тезисе. Создается впечатление, что догма Сragine облегчает жизнь врачам, не желающим вести роды у женщин с рубцом на матке. На этот отказ врача большое влияние оказывает угроза судебного преследования в случае разрыва матки. Однако в современных научных источниках всегда можно отыскать множество данных, вполне достаточных, чтобы в любом суде оправдать действия врача, аккуратно ведущего медицинскую документацию, независимо от того, какое он примет решение при ведении родов – оперировать или продолжать наблюдение, добиваясь физиологического родоразрешения [26].

Разумеется, необходим тщательный отбор беременных с рубцом на матке перед проведением естественных родов, для чего в первую очередь следует исследовать состоятельность послеоперационного рубца по клиническим, эхоскопическим и гистероскопическим критериям. Оптимальным также считают КС на нижнем маточном сегменте поперечным разрезом с восстановлением целостности матки непрерывным однорядным швом синтетической лигатурой [36–40]. Таким образом, для предупреждения дальнейшего роста уровня КС следует руководствоваться следующими положениями: если рубец на матке полноценен и осложнения, послужившие показаниями для первого КС, отсутствуют, роды можно вести через естественные родовые пути [2].

Очевидным печальным итогом чрезмерного увлечения КС явилось снижение акушерского профессионализма и квалификации акушеров, растущее из года в год число женщин фертильного возраста с оперированной маткой, что создает новые проблемы в современном акушерстве. Существует немало регионов, где невозможность вагинальных родов представляет социальную проблему и может повлечь серьезные для женщины последствия: расторжение брака, изгнание из семьи. В обществе с таким укладом врач обязан использовать любую возможность прове-

дения вагинальных родов и кесарево сечение применять лишь в случае крайней необходимости.

Женщинам, перенесшим КС, должна быть предоставлена возможность родить следующего после КС ребенка естественным путем. Вероятно, хорошо продуманные беседы с женщинами при антенатальном консультировании поспособствуют лучшему взаимопониманию и оценке степени риска физиологических родов через естественные родовые пути, предоставят женщинам возможность самим сделать адекватный выбор [21, 26].

W.A. Grobman et al., M.C. Fagerberg et al., J.A. Tessmer-Tuck разработали модель прогноза исхода вагинальных родов после предыдущего КС. Высокая степень вероятности успешных вагинальных родов коррелировала со случаями, когда КС предшествовали вагинальные роды. Также оценили исходы беременности после индуцирования вагинальных родов у женщин с рубцом на матке и предыдущим КС. Повышенный риск разрыва матки был обнаружен лишь среди женщин, не имевших вагинальные роды перед КС (1,5 против 0,8 %). Незрелая шейка матки перед родовозбуждением не ассоциировалась с плохими материнскими исходами и повышением перинатальной заболеваемости за исключением повышения степени риска повторного КС. Авторы указывают, что разработанную модель прогноза исхода родов *per vias naturales* после перенесенного в прошлом КС следует использовать как руководство при выборе вагинальных родов [41–43].

Исследовалась также эффективность и безопасность индуцирования вагинальных родов у женщин с рубцом на матке [44, 45].

В.Е. Радзинский называет факторы, благоприятствующие родам через естественные родовые пути: гладкое течение беременности, расположение плаценты на задней стенке матки, УЗИ-подтверждение состоятельности рубца на матке, низкая степень перинатального риска. Используя этот алгоритм, удалось провести вагинальные роды у 64 женщин с рубцом на матке без серьезных материнских и перинеонатальных осложнений [2].

С учетом того, что КС является крупной операцией, способной принести потенциаль-

ную пользу, но также таящей существенные угрозы здоровью и жизни матери и плода, опасности следует свести к минимуму, прежде всего за счет отказа от ненужных операций [5, 12, 46]. В.М. Краснопольский вообще предлагает оценивать работу родовспомогательного учреждения по соотношению количества самопроизвольных родов у женщин с рубцом на матке и повторных КС [39, 40].

Итак, цитированные источники литературы подтверждают принципиальную возможность вагинальных родов после преды-

дущего КС с поперечным разрезом нижнего сегмента матки. В настоящее время преимущественным показанием для повторного КС является рубец на матке. Конечно, ни один рубец на матке нельзя считать абсолютно полноценным. Поэтому невозможно быть полностью уверенным в благоприятном исходе вагинальных родов, если на матке имеется послеоперационный рубец; но тем не менее в современном акушерстве рубец на матке не может считаться абсолютным показанием к повторному КС [2].

Литература

1. Объединенный Пленум правлений Всесоюзного и Всероссийского научных медицинских обществ акушеров-гинекологов. Свердловск; 1979.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.; 2011. 679.
3. Тарасова Л.П., Степанова Р.Н., Тарасов В.А. Клиническая и экономическая эффективность профилактики инфекционно-воспалительных осложнений кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2005; 5 (3): 24–27.
4. Савельева Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2008; 3: 10–15.
5. Lundgren I., Smith V., Nilsson C. Clinician-centred interventions to increase vaginal birth after caesarean section (VBAC): a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15: 16.
6. Кулаков В.И., ред. Руководство по охране репродуктивного здоровья. М.: Триада-Х; 2001. 565.
7. Рымашевский А.Н., Радзинский В.Е., Красникова Н.А. Хирургический компонент лечения акушерского гипотонического кровотечения. Акушерство и гинекология. 2008; 3: 30–34.
8. Фролова О.Г., Бурдули Г.М., Дурасова Н.А. Материнская смертность после оперативного родоразрешения. Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М.; 2007: 277–278.
9. Silver R.M. Delivery after previous cesarean: long-term maternal outcomes. Semin Perinatol. 2010; 34 (4): 258–266.
10. Fawsitt C.G., Bourke J., Greene R.A., Everard C.M., Murphy A., Lutomski J.E. At what price? A cost-effectiveness analysis comparing trial of labour after previous caesarean versus elective repeat caesarean delivery. PLoS One. 2013; 8: 58577.
11. Lagrew L.C., Low L.K., Brenan R., Mauren P. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Safe Reduction of Primary Cesarean Births – Supporting Intended Vaginal Births. Obstet. Gynecol. 2018; 131 (3): 503–513.
12. Энкин М., ред. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. 2-е изд. СПб.: НордМед-издат; 1999. 544.
13. Nilsson C., van Limbeek E., Vehvilainen-Julkunen K. Vaginal birth after cesarean. Qualitative Health Res. 2017; 27: 3.
14. Dodd J.M., Crowther C.A., Huertas E., Guise J-M., Horey D. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. Cochrane Database of Systematic Review. 2013; 12: CD004224. DOI: 10.1002/14651858.CD004224.pub3.
15. Лозутова Л.С., Ахвледиани К.Н. Пути снижения частоты оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8 (1): 57–61.
16. Davies G.A., Hahn P.M. Vaginal birth after cesarean. J. Reprod. Med. 1996; 41: 515–520.
17. Norman P. Vaginal birth after caesarean section. Lancet. 1995; 345 (8943): 142.
18. Cheng Y.W., Eden K.B., Marshal N. Delivery after prior cesarean: Maternal Morbidity and Mortality. Clin. Perinatol. 2011; 38 (2): 297–309.
19. Davies G.A., Hahn P.M. Vaginal birth after cesarean. J. Reprod. Med. 1996; 41: 515–520.
20. Lydon-Rochelle M.T., Cahill A.G., Spong C.Y. Birth after previous cesarean delivery: short-term maternal outcomes. Semin Perinatol. 2010; 34 (4): 258–266.

21. *Munro S., Kornelsen J., Corbett K.* Do women have a choice? Care providers and decision makers. Perspectives on barriers to access of health services for birth after a previous cesarean. *Birth*. 2017; 44 (2): 153–160.
22. *Хитров М.В., Оханкин М.В., Гурьев Л.* Родоразрешение при наличии в анамнезе кесарева сечения – мифы и реальность. *Акушерство и гинекология*. 2008; 3: 20–25.
23. *Kirk E.P., Doyle K.A., Leigh J.* Vaginal birth after cesarean or repeat cesarean section. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 1398–1405.
24. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice bulletin no. 115. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 450–463.
25. *Нисвандер К.*, ред. *Акушерство: справочник Калифорнийского университета*. М.: Практика; 1999. 703.
26. *Boatin A., Schlottheuber A., Betran A.P.* Within country inequalities in cesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2018; 73 (6): 333–334.
27. *Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Поздняков И.М.* Прогноз и перспективы самопроизвольного родоразрешения женщин с рубцом на матке после кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2007; 3: 33–37.
28. *Landon M.B., Berghella V., Barss V.A.* Uterine rupture after previous cesarean delivery. URL: <http://www.uptodate.com/contents/uterine-rupture-after-previous-cesarean-delivery/abstract/3> (дата обращения: 25.06.2018).
29. *Радзинский В.Е.*, ред. *Акушерство: практикум*. Т. 3. М.: РУДН; 2002. 105.
30. *Scott J.R.* Vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (2, part 1): 342–350.
31. *Sabol B.I., Denman M.A., Guise J.M.* Vaginal birth after cesarean: an effective method to reduce cesarean. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58 (2): 309–319.
32. *Guise J.M., Eden K., Emeis C.* Vaginal birth after cesarean: new insights. *Evid. Report. Technol. Assess.* Portland: Evidence-based practice center; 2010. 397.
33. *Guise J.M., Denmann M.A., Emeis C.* Vaginal births after cesarean: on maternal and neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115 (6): 1267–1278.
34. *Spong C.Y., Landon M.B., Gilbert S., Rouse D.J.* Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2007; 110 (4): 801–807.
35. *McMahon M.J.* Vaginal birth after cesarean. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1998; 41 (2): 369–381.
36. *Харлей Дж.*, ред. *Дородовое консультирование*. М.: Медицина; 1985. 287.
37. *Логутова Л.С.* Критерии диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003; 1: 59–63.
38. *Kok N., Wiersma I.C., Opmeer B.C.* Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous cesarean section: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2014; 69 (3): 123–124.
39. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С.* Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность. *Акушерство и гинекология*. 2008; 3: 15–20.
40. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Буянова С.Н.* Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. *Реальность и перспективы*. *Акушерство и гинекология*. 2012; 1: 4–8.
41. *Grobman W.A., Gilbert S., Landon M.B., Spong C.Y.* Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109 (2): 262–269.
42. *Fagerberg M.C., Marsal K., Kallen K.* Predicting the chance of vaginal delivery after one cesarean section: validation and elaboration of a published prediction model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 188: 88–94.
43. *Tessmer-Tuck J.A., El-Nashar S.A., Racek A.R., Lohse C.M.* Predicting vaginal birth after cesarean section: a cohort study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 77 (2): 121–126.
44. *Kehl S., Weiss C., Rath W.* Balloon catheters for induction of labor at term after previous cesarean section: a systematic review. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 204: 44–50.
45. *Hehir M.P., Rouse D.J., Miller R., Ananth C.V.* Second-stage duration and outcomes among women who labored after a prior cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131: 514–522.
46. *Schmidl M., Berner P., Reingrabner M.* Elective cesarean section vs. spontaneous delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82 (9): 834–840.

PROBLEMS OF DELIVERY AFTER CESAREAN SECTION

R.N. Stepanova

Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia

e-mail: rimmans2006@gmail.com

The end of the 20th century was marked by innovative technologies for assessing the fetal condition (cardiotocography, ultrasound, Doppler ultrasonography). These technologies led to a false-positive overdiagnosis of fetal intrapartum suffering. Thus, achievements in obstetrics and perinatology provoked a profound increase in the number of cesarean sections (CS). In 1986 the joint Plenary meeting of the All-Union and All-Russian Scientific Medical Societies of Obstetricians and Gynecologists examined the problems connected with the CS in modern obstetrics, its optimal frequency and technique. Indications for abdominal delivery were determined and sufficiently revised. Every fifth child in Russia is born by CS, in other words 300,000 out of 1.5 million newborns. Due to liberal attitude of doctors to CS, its frequency is increasing very quickly. However, after CS, mothers die 3 times more often than in case of vaginal delivery; peritonitis and sepsis develop 5–6 times more often than after natural birth. Abdominal CS has become the most common type of delivery operation. As a result, over the past 35 years, there increased the number of women of reproductive age, beginning pregnancy with a uterine scar. However, about 80 % of women with CS in history are candidates for independent vaginal delivery in the next pregnancy. Approximately 40 % of the 1.3 million CSs in the US are reoperations. In this regard, the management of subsequent pregnancy and especially the delivery of women with CS is a serious medical and social problem. The article deals with the issues of maternal and perinatal morbidity and mortality in case of abdominal delivery; factors favoring vaginal birth; the possibility of predicting the safe outcome of vaginal birth in SC women with uterine scars.

Keywords: cesarean section, frequency, indications, vaginal delivery after cesarean section.

References

1. *Ob"edinennyi Plenum pravleniy Vsesoyuznogo i Vserossiyskogo nauchnykh meditsinskikh obshchestv akusherov-ginekologov* [Joint Plenary Meeting of the All-Union and All-Russian Scientific Medical Societies of Obstetricians and Gynecologists]. Sverdlovsk; 1979 (in Russian).
2. Radzinskiy V.E. *Akusherskaya agressiya* [Obstetric aggression]. Moscow; 2011. 679 (in Russian).
3. Tarasova L.P., Stepanova R.N., Tarasov V.A. Klinicheskaya i ekonomicheskaya effektivnost' profilaktiki infektsionno-vospalitel'nykh oslozhneniy kesareva secheniya [Clinical and economic effectiveness of prevention of cesarean section infectious and inflammatory complications]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2005; 5 (3): 24–27 (in Russian).
4. Savel'eva G.M. Kesarevo sechenie i ego rol' v sovremennom akusherstve [Cesarean section and its role in modern obstetrics]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 3: 10–15 (in Russian).
5. Lundgren I., Smith V., Nilsson C. Clinician-centred interventions to increase vaginal birth after caesarean section (VBAC): a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15: 16.
6. Kulakov V.I. *Rukovodstvo po okhrane reproduktivnogo zdorov'ya* [Guidelines for reproductive health protection]. Moscow: Triada-Kh; 2001. 565 (in Russian).
7. Rymashevskiy A.N., Radzinskiy V.E., Krasnikova N.A. Khirurgicheskiy komponent lecheniya akusherskogo gipotonicheskogo krvotecheniya [Surgical treatment of obstetric hypotonic bleeding]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 3: 30–34 (in Russian).
8. Frolova O.G., Burduli G.M., Durasova N.A. Materinskaya smertnost' posle operativnogo rodozresheniya [Maternal mortality after operative delivery]. *Materialy IX Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Proceedings of the 9th All-Russian Scientific Forum "Mother and Child"]. Moscow; 2007: 277–278 (in Russian).
9. Silver R.M. Delivery after previous cesarean: long-term maternal outcomes. *Semin Perinatol*. 2010; 34 (4): 258–266.
10. Fawsitt C.G., Bourke J., Greene R.A., Everard C.M., Murphy A., Lutomski J.E. At what price? A cost-effectiveness analysis comparing trial of labour after previous caesarean versus elective repeat caesarean delivery. *PLoS One*. 2013; 8: 58577.

11. Lagrew L.C., Low L.K., Brenan R., Mauren P. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Safe Reduction of Primary Cesarean Births – Supporting Intended Vaginal Births. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131 (3): 503–513.
12. Enkin M. *Rukovodstvo po effektivnoy pomoshchi pri beremennosti i rodakh* [Manual on effective care during pregnancy and childbirth.]. 2-e izd. St. Petersburg: NordMed-izdat; 1999. 544 (in Russian).
13. Nilsson C., van Limbeek E., Vihvilainen-Julkunen K. Vaginal birth after cesarean. *Qualitative Health Res.* 2017; 27: 3.
14. Dodd J.M., Crowther C.A., Huertas E., Guise J-M., Horey D. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2013; 12: CD004224. DOI: 10.1002/14651858.CD004224.pub3.
15. Logutova L.S., Akhvlediani K.N. Puti snizheniya chastoty operativnogo rodorazresheniya v sovremennom akusherstve [Ways to reduce the rate of surgical delivery in modern obstetrics]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2008; 8 (1): 57–61 (in Russian).
16. Davies G.A., Hahn P.M. Vaginal birth after cesarean. *J. Reprod. Med.* 1996; 41: 515–520.
17. Norman P. Vaginal birth after caesarean section. *Lancet.* 1995; 345 (8943): 142.
18. Cheng Y.W., Eden K.B., Marshal N. Delivery after prior cesarean: Maternal Morbidity and Mortality. *Clin. Perinatol.* 2011; 38 (2): 297–309.
19. Davies G.A., Hahn P.M. Vaginal birth after cesarean. *J. Reprod. Med.* 1996; 41: 515–520.
20. Lydon-Rochelle M.T., Cahill A.G., Spong C.Y. Birth after previous cesarean delivery: short-term maternal outcomes. *Semin Perinatol.* 2010; 34 (4): 258–266.
21. Munro S., Kornelsen J., Corbett K. Do women have a choice? Care providers and decision makers. Perspectives on barriers to access of health services for birth after a previous cesarean. *Birth.* 2017; 44 (2): 153–160.
22. Khitrov M.V., Okhapkin M.V., Gur'ev L. Rodorazreshenie pri nalichii v anamneze kesareva secheniya – mify i real'nost' [Delivery after cesarean section: myths and reality]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2008; 3: 20–25 (in Russian).
23. Kirk E.P., Doyle K.A., Leigh J. Vaginal birth after cesarean or repeat cesarean section. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 1398–1405.
24. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice bulletin no. 115. *Obstet. Gynecol.* 2010; 116: 450–463.
25. Nisvander K. *Akusherstvo: spravochnik Kaliforniyskogo universiteta* [Obstetrics: Manual of the University of California]. Moscow: Praktika; 1999. 703 (in Russian).
26. Boatin A., Schlottheuber A., Betran A.P. Within country inequalities in cesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2018; 73 (6): 333–334.
27. Pekarev O.G., Mayborodin I.V., Pozdnyakov I.M. Prognoz i perspektivy samoproizvol'nogo rodorazresheniya zhenshchin s rubtsom na matke posle kesareva secheniya [Spontaneous delivery in females with a uterine scar after cesarean section: prognosis and prospects]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2007; 3: 33–37 (in Russian).
28. Landon M.B., Berghella V., Barss V.A. *Uterine rupture after previous cesarean delivery.* Available at: <http://www.uptodate.com/contents/uterine-rupture-after-previous-cesarean-delivery/abstract/3> (accessed: 25.06.2018).
29. Radzinskiy V.E. *Akusherstvo: praktikum* [Obstetrics: manual]. T. 3. Moscow: RUDN; 2002. 105 (in Russian).
30. Scott J.R. Vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (2, part 1): 342–350.
31. Sabol B.I., Denman M.A., Guise J.M. Vaginal birth after cesarean: an effective method to reduce cesarean. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58 (2): 309–319.
32. Guise J.M., Eden K., Emeis C. *Vaginal birth after cesarean: new insights. Evid. Report. Technol. Assess.* Portland: Evidence-based practice center; 2010. 397.
33. Guise J.M., Denmann M.A., Emeis C. Vaginal births after cesarean: on maternal and neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115 (6): 1267–1278.
34. Spong C.Y., Landon M.B., Gilbert S., Rouse D.J. Risk of uterine rupture and adverse perinatal outcome at term after cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2007; 110 (4): 801–807.
35. McMahon M.J. Vaginal birth after cesarean. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1998; 41 (2): 369–381.
36. Harley J. *Dorodovoe konsul'tirovanie* [Pre-pregnancy counselling]. Moscow: Meditsina; 1985. 287 (in Russian).

37. Logutova L.S. Kriterii diagnostiki sostoyaniya rubtsa na matke posle kesareva secheniya [Criteria for diagnosing the uterine scar after cesarean section]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2003; 1: 59–63 (in Russian).
38. Kok N., Wiersma I.C., Opmeer B.C. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous cesarean section: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2014; 69 (3): 123–124.
39. Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S. Real'nye puti snizheniya chastoty kesareva secheniya v usloviyakh sovremennogo vzglyada na perinatal'nyu smertnost' [Practicable ways of reducing the frequency of cesarean section: present stand-point on perinatal mortality]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 3: 15–20 (in Russian).
40. Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Petrukhin V.A., Buyanova S.N. Mesto abdominal'nogo i vlagalishchnogo operativnogo rodorazresheniya v sovremennom akusherstve. Real'nost' i perspektivy [Abdominal and vaginal surgical delivery in modern obstetrics. Reality and prospects]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 1: 4–8 (in Russian).
41. Grobman W.A., Gilbert S., Landon M.B., Spong C.Y. Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet. Gynecol.* 2007; 109 (2): 262–269.
42. Fagerberg M.C., Marsal K., Kallen K. Predicting the chance of vaginal delivery after one cesarean section: validation and elaboration of a published prediction model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 188: 88–94.
43. Tessmer-Tuck J.A., El-Nashar S.A., Racek A.R., Lohse C.M. Predicting vaginal birth after cesarean section: a cohort study. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 77 (2): 121–126.
44. Kehl S., Weiss C., Rath W. Balloon catheters for induction of labor at term after previous cesarean section: a systematic review. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 204: 44–50.
45. Hehir M.P., Rouse D.J., Miller R., Ananth C.V. Second-stage duration and outcomes among women who labored after a prior cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2018; 131: 514–522.
46. Schmidl M., Berner P., Reingrabner M. Elective cesarean section vs. spontaneous delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2003; 82 (9): 834–840.

УДК 616.127-005.8+616.379-008.64
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17212

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПАРАМЕТРЫ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

О.В. Мазурова, А.Н. Сапожников, Е.С. Гурьева, В.Е. Куликов, К.С. Данилова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: 1nilych1972@mail.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, болезни сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет занимают лидирующее положение в структуре заболеваний с высокой инвалидизацией, смертностью и представляют собой важную медико-социальную проблему. Сахарный диабет является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к развитию тяжелых микро- и макрососудистых осложнений. В последние годы в системе здравоохранения уделяется большое внимание качеству жизни больных.

Цель исследования. Оценить качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов с острой коронарной патологией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в кардиологический стационар областной клинической больницы г. Ульяновска.

Материалы и методы. Обследовано 60 чел., госпитализированных в стационар с острой коронарной патологией, 30 из которых были с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника SF-36. Для оценки отдельных аспектов психоэмоционального статуса выбраны опросники САН (самочувствие, активность, настроение), шкалы тревожности Спилберга–Ханина, Тейлора–Норакидзе, шкала депрессии (Зунг, 1965), адаптированная в НИИ психиатрии им. Бехтерева.

Результаты. Выявлено негативное влияние коморбидности на самочувствие по шкале САН. Сопутствующий СД ассоциирован с повышением тревожности по шкале Тейлора–Норакидзе. Полученные с помощью опросника SF-36 результаты свидетельствуют о влиянии физического и эмоционального состояния на ролевое функционирование, что ограничивает повседневную деятельность больных и снижает качество их жизни. Сахарный диабет 2-го типа значительно ограничивает трудовую деятельность пациентов, также снижая их жизненную активность.

Выводы. Наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа у больных острым коронарным синдромом значительно снижает качество жизни, отрицательно влияет на их эмоциональный статус, что обусловлено ухудшением самочувствия и повышением уровня тревоги.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, сахарный диабет 2-го типа, качество жизни, психоэмоциональный статус.

Введение. Высокая инвалидизация и смертность от болезней системы кровообращения представляют собой важную медико-социальную проблему. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее положение в структуре причин смерти во всем мире. В 2010 г. в РФ 29,6 % всех случаев смерти было обусловлено болезнями системы кровообращения. По состоянию на 2014 г. зарегистрировано 653,9 случая смерти на 100 тыс. населения РФ. В последние десятилетия, несомненно, наметились

определенные успехи в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что привело к снижению показателей смертности [1–4].

Основной причиной существенного ухудшения качества жизни является сахарный диабет (СД) [5, 6]. Численность больных СД 2-го типа в мире за последние годы достигла 250 млн чел. и продолжает неуклонно расти. Эпидемиологи ВОЗ прогнозируют, что к 2025 г. количество больных данным заболеванием превысит 300 млн чел. При этом СД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к

развитию тяжелых микро- и макрососудистых осложнений. От сердечно-сосудистых причин умирает 75 % лиц с СД 2-го типа [7, 8].

Государственная политика в сфере российского здравоохранения ориентирована на повышение доступности и качества медицинской помощи (ст. 10 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). Следует признать, что в последние годы повышению качества жизни уделяется повышенное внимание [1–4].

Цель исследования. Анализ и оценка качества жизни и психоэмоционального статуса больных с острой коронарной патологией и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, госпитализированных в специализированный стационар.

Материалы и методы. В основную группу исследования вошли 30 больных с острой коронарной патологией и сопутствующим СД 2-го типа, из которых 9 женщин и 21 мужчина. Средний возраст респондентов – $57,4 \pm 10,8$ года (от 48 до 75 лет). Стаж основного заболевания – $8,6 \pm 5,8$ года (от 1 до 26 лет). Инфаркт миокарда диагностирован у 16 (53 %) чел., нестабильная стенокардия – у 14 (47 %) чел. Среднее значение глюкозы крови натощак – $8,7 \pm 1,9$ ммоль/л (5,6–14,8 ммоль/л). На инсулинотерапии находились 11 пациентов, пероральные сахароснижающие препараты назначались 19 больным.

В группу сравнения вошли 30 больных, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой и не имеющих в анамнезе СД 2-го типа (впервые выявленного СД). Различия по встречаемости в группах другой патологии: гипертонической болезни, хронической обструктивной болезни легких, желчнокаменной болезни – были недостоверны.

Критериями исключения из исследования являлись отказ от проведения анкетирования; наличие гемодинамически значимых поражений клапанов сердца, воспалительных заболеваний оболочек сердца, расслоения аорты, симптоматических артериальных гипертензий; злокачественные новообразования; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; нахождение на программном гемодиализе.

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36. Пациентам предлагалось ответить на вопросы по физическому функционированию (ФФ), ролевому функционированию, обусловленному физическим состоянием (РФФ), интенсивности боли (Б), общему состоянию здоровья (ОЗ) и психологическим компонентам здоровья: жизненной активности (Ж), социальному функционированию (СФ), ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием (РЭФ), психическому здоровью (ПЗ).

Для оценки отдельных аспектов психоэмоционального статуса выбраны опросники САН (самочувствие, активность, настроение), шкалы тревожности Спилберга–Ханина, Тейлора–Норакидзе, шкала депрессии (Зунг, 1965), адаптированная в НИИ психиатрии им. Бехтерева. Опросники заполнялись пациентами на 3 ± 1 день госпитализации.

Полученные данные обрабатывались с помощью русифицированного пакета «Статистика 6.0». Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе исходного медико-социального статуса пациентов выявлено, что сопутствующий СД 2-го типа ассоциирован с более частой инвалидизацией кардиологических больных. Удельный вес инвалидов в группе пациентов с СД более высокий ($p=0,03$; $\chi^2=4,8$): 47 % (14 чел.) против 20 % (6 чел.) в группе сравнения. При этом в основной группе инвалидов II группы было 9 чел. (30 %), III группы – 5 чел. (17 %), в группе сравнения – 2 чел. (7 %) и 4 чел. (13 %) соответственно.

По шкале Тейлора–Норакидзе значение уровня тревоги у больных с СД составило $26,7 \pm 8,6$ балла, в группе сравнения – $30,5 \pm 10,1$ балла ($r=0,27$; $p=0,04$). По уровню лжи достоверного отличия не наблюдалось: $54,0 \pm 10,1$ и $58,6 \pm 10,2$ балла. При оценке депрессии по шкале НИИ им. Бехтерева у больных с сопутствующим СД среднее значение составило $37,8 \pm 6,4$ балла, в группе сравнения – $35,8 \pm 7,6$ балла (различие недостоверно). Легкая депрессия невротического характера имела место у 2 (6,7 %) пациентов с СД и у 1 (3,3 %) пациента без СД.

По опроснику Спилберга–Ханина личностная тревожность у больных с сопутствующим СД составила в среднем $50,2 \pm 6,7$ балла (от 35 до 59 баллов), ситуационная тревожность – $47,8 \pm 8,1$ балла (от 32 до 61 балла); в группе сравнения – $48,2 \pm 8,0$ и $45,9 \pm 8,8$ балла соответственно; различия между группами недостоверны.

С помощью опросника САН выявлено достоверное снижение показателя «самочувствие» у больных с СД ($3,3 \pm 0,8$ против $4,0 \pm 0,8$ балла) (рис. 1). Несколько более худшие резуль-

таты демонстрировали показатели «активность» и «настроение» в основной группе ($3,9 \pm 0,7$ и $3,8 \pm 0,8$ балла) по сравнению с группой сравнения ($4,1 \pm 0,8$ и $4,1 \pm 0,7$ балла, $p > 0,05$).

Данные шкалы SF-36 показывают, что качество жизни больных с сопутствующим СД 2-го типа достоверно ниже, чем в группе сравнения, по ролевому функционированию, обусловленному физическим состоянием, ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием (табл. 1).

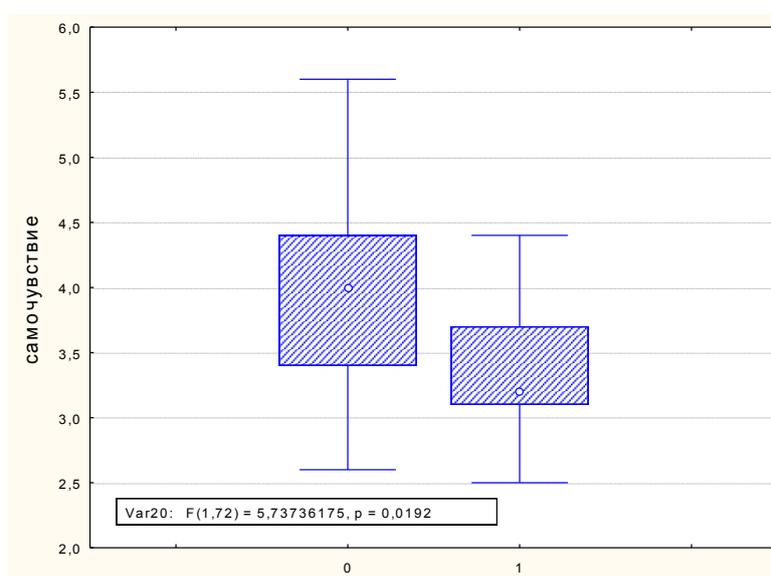


Рис. 1. Значение подшкалы «самочувствие» в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета.

Примечание. 0 – отсутствие СД, 1 – СД 2-го типа

Таблица 1

Качество жизни больных в зависимости от наличия сопутствующего сахарного диабета по шкале SF-36

Подшкалы SF-36	Наличие СД (n=30)			Отсутствие СД (n=30)			p
	M+SD	Max	Min	M+SD	Max	Min	
ФФ	49,0±16,5	75	0	52,9±21,2	100	20	>0,05
РФФ	23,2±19,3	50	0	32,3±19,8	75	0	0,007
Б	27,1±18,2	62	0	31,7±14,4	62	10	>0,05
ОЗ	44,2±11,4	67	15	48,2±14,9	67	22	>0,05
Ж	52,5±9,5	70	40	53,0±9,3	70	40	>0,05
СФ	50,3±15,5	75	0	53,2±7,7	75	45	>0,05
РЭФ	18,8±16,4	66	0	26,1±21,8	66	0	0,01
ПЗ	46,5±14,5	80	24	50,1±10,1	80	40	>0,05

Обсуждение. При проведении исследования выявлено влияние коморбидности на самочувствие по шкале САН, выразившееся в снижении данного показателя. Сопутствующий СД ассоциирован с повышением тревожности по шкале Тейлора–Норакидзе.

Результаты, полученные с помощью опросника SF-36, свидетельствуют о влиянии физического и эмоционального состояния больных с СД на ролевое функционирование, что ограничивает их повседневную деятельность и снижает качество их жизни.

Отдельного внимания заслуживает уровень инвалидизации: сахарный диабет 2-го типа значительно ограничивает трудовую (умственную, сенсорную, психическую) деятельность пациентов. Почти у половины больных еще до настоящего коронарного события определено нарушение здоровья со стойким расстройством

функций организма. Причем каждый третий больной являлся нетрудоспособным.

Выводы:

1. Наличие у больных с острым коронарным синдромом сахарного диабета 2-го типа снижает качество их жизни вследствие значительного ухудшения их физического и эмоционального состояния, ограничивающего повседневную активность, отрицательного влияния на эмоциональный статус, обусловленный ухудшением самочувствия и повышением уровня тревоги.

2. Высокий уровень инвалидизации больных с коморбидным СД значительно ограничивает трудовую деятельность пациентов, также снижая их жизненную активность.

3. Практическому врачу следует обращать внимание на выявленную особенность данной категории больных.

Литература

1. Чазова Е.И., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. Вестник Росздравнадзора. Приложение. 2015; 5: 11–18.
2. Семиохина А.С., Таратухин Е.О., Баяндин Н.Л., Гордеев И.Г., Вечорко В.И. Качество жизни у пациентов через год после перенесенного инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. Российский кардиологический журнал. 2017; 1: 102–105.
3. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2014; 12 (129): 1350–1369.
4. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur. Heart J. 2015; 21 (35): 1365.
5. Сатаров Н.А., Исабаева Д.И., Молдобаева М.С. Оценка качества жизни при коморбидных состояниях у пожилых больных с сахарным диабетом 2 типа на примере жителей г. Орловка и г. Бишкека. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2013; (3): 62–68.
6. Шишкова Ю.А., Сурикова Е.В., Мотовилин О.Г., Майоров А.Ю. Качество жизни при сахарном диабете: определение понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования. Сахарный диабет. 2011; (3): 70–75.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007–2012 гг.». Сахарный диабет (спецвыпуск). 2013: 2–47.
8. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра РЕКОРД. Кардиология. 2011; 51 (11): 16–21.

INFLUENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON QUALITY OF LIFE AND PSYCHOEMOTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

O.V. Mazurova, A.N. Sapozhnikov,
E.S. Gur'eva, V.E. Kulikov, K.S. Danilova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: 1nilych1972@mail.ru

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases and diabetes mellitus are the major causes of disability and mortality. Thus, these diseases are considered to be an important medical and social problem. Diabetes mellitus is an independent risk factor for cardiovascular diseases. It often leads to severe micro- and macrovascular complications. In recent years, health care system pays much attention to the quality of patients' life.

The purpose of the paper is to assess the quality of life and psychoemotional status of patients with acute coronary pathology and concomitant type 2 diabetes mellitus. The trial was conducted in the cardiological department of Ulyanovsk regional clinical hospital.

Materials and Methods. The authors examined 60 persons administered to hospital with acute coronary pathology. Thirty patients had concomitant type 2 diabetes mellitus. The SF-36 questionnaire was used to assess the quality of their lives.

To evaluate certain aspects of psychoemotional status, the authors relied on WAM questionnaires (well-being, activity, mood), Spilberg-Khanin scale, Taylor-Norakidze anxiety test, Zung self-rating depression scale (1965), the latter was adapted at V.M. Bekhterev Psychoneurological research institute

Results. The authors revealed the negative effect of comorbidity on patients' well-being according to WAM scale. Concomitant diabetes mellitus is associated with an increase in anxiety according to the Taylor-Norakidze scale. The results obtained with the SF-36 questionnaire prove that physical and emotional status influences the role functioning. It limits the daily activities of patients and reduces the quality of their lives. Type 2 diabetes mellitus significantly limits patients' labour activity, thus, reducing their vitality.

Conclusion. Concomitant type 2 diabetes mellitus in patients with acute coronary syndrome significantly reduces the quality of life, and negatively affects their emotional status, due to deterioration in well-being and an increased anxiety level.

Keywords: acute coronary syndrome, type 2 diabetes mellitus, quality of life, psychoemotional status.

References

1. Chazova E.I. Oshchepkova E.V. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: problemy i puti ikh resheniya na sovremennom etape [Control of cardiovascular diseases: modern problems and solutions]. *Vestnik Roszdravnadzora. Prilozhenie.* 2015; 5: 11–18 (in Russian).
2. Semiokhina A.S., Taratukhin E.O., Bayandin N.L., Gordeev I.G., Vechorko V.I. Kachestvo zhizni u patients' cherez god posle perenesennogo infarkta miokarda s nepolnoy revaskulyarizatsiey [Quality of life one year after myocardial infarction with incomplete revascularization]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2017; 1: 102–105 (in Russian).
3. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129(12): 1350–1369.
4. Hare D.L., Toukhsati S.R., Johansson P. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur. Heart J.* 2015; 36(35): 1365.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V. Rezul'taty realizatsii podprogrammy «Sakharnyy diabet» Federal'noy tselevoy programmy «Preduprezhdenie i bor'ba s sotsial'no-znachimymi zabolevaniyami 2007–2012 gg [The results of the sub-program “Diabetes Mellitus”, Federal Target Program “Prevention and control of 2007–2012 socially significant diseases]. *Sakharnyy diabet (spetsvypusk).* 2013: 2–47 (in Russian).

6. Erlikh A.D., Gratsianskiy N.A. Ostryy koronarnyy sindrom u bol'nykh sakharnym diabetom. Dannye registra REKORD [Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus. RECORD register data]. *Kardiologiya*. 2011; 51 (11): 16–21 (in Russian).
7. Satarov N.A., Isabaeva D.I., Moldobaeva M.S. Otsenka kachestva zhizni pri komorbidnykh sostoyaniyakh u pozhilykh bol'nykh s sakharnym diabetom 2 tipa na primere zhiteley g. Orlovka i g. Bishkeka [Assessment of the quality of life in comorbid elderly patients with type 2 diabetes mellitus living in Orlovka and Bishkek]. *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva*. 2013; (3): 62–68 (in Russian).
8. Shishkova Yu.A., Surikova E.V., Motovilin O.G., Mayorov A.Yu. Kachestvo zhizni pri sakharnom diabete: opredelenie ponyatiya, sovremennyye podkhody k otsenke, instrumenty dlya issledovaniya [Quality of life in patients with diabetes mellitus: definitions, modern research approaches, evaluation tools]. *Sakharnyy diabet*. 2011; (3): 70–75 (in Russian).

УДК 616.832-004.2

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17213

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

Ж.И. Молчанова

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
г. Ханты-Мансийск, Россия

e-mail: hmgmi2006@mail.ru

Цель – изучить распространенность и взаимосвязи коморбидной депрессии у больных рассеянным склерозом (РС), проживающих в северном регионе.

Материалы и методы. 149 больным с достоверным РС, проживающим в северном регионе, проведено стандартное неврологическое обследование, включающее оценку тяжести инвалидизации РС по шкале EDSS. Всем пациентам проведена нейровизуализация (магнитно-резонансная томография) головного и спинного мозга. Для выявления депрессивных нарушений использовалась шкала депрессии Бека.

Результаты. Распространенность депрессивных нарушений у больных РС в изученной нами популяции пациентов северного региона составила 35 %. По степени тяжести выявленная коморбидная депрессия варьировала от субдепрессии до депрессии средней тяжести по шкале депрессии Бека. По данным проведенного исследования можно констатировать, что общими условиями развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются высокая скорость прогрессирования патологического процесса, признаки атрофии мозолистого тела. Достоверные корреляции с развитием депрессии установлены при хронических интоксикациях (табакокурение и алкоголизация), а также определенной топографии очагов демиелинизации (очаги в спинном мозге, в полуовальном центре, в мозолистом теле).

По мере прогрессирования вентрикуломегалии и когнитивных нарушений, в данном случае лобной дисфункции, склонность к депрессии снижалась из-за нарушения критики к своему состоянию.

Выводы. Коморбидные депрессивные проявления у больных РС, проживающих в северном регионе, встречаются у 35 % пациентов и являются мультидисциплинарной проблемой. С целью уменьшения влияния депрессивных проявлений на основные симптомы заболевания и улучшения показателей качества жизни у больных РС необходимо воздействовать на неврологические симптомы и психологическое состояние, уделяя особое внимание профилактике коморбидной депрессии.

Ключевые слова: рассеянный склероз, коморбидная депрессия.

Введение. Помимо характерных очаговых неврологических нарушений, выявляемых при рассеянном склерозе (РС), также имеют место изменения высших психических функций, на которые обращал внимание в своих лекциях еще Шарко (1875) и которые могут быть первым и/или доминирующим симптомом заболевания [1, 2].

По некоторым наблюдениям, депрессия при РС встречается в три раза чаще, чем в общей популяции. Замечено также, что не всегда удается выявить жесткую связь между депрессией и тяжестью РС. Депрессивные проявления сочетаются с синдромом хронической

усталости и могут протекать под маской псевдодеменции [1, 3–5].

При сочетании рассеянного склероза и депрессии выявляются более выраженные когнитивные нарушения, а сам патологический процесс прогрессирует быстрее [6, 7].

Неблагоприятные климато-географические факторы северного региона также могут вносить вклад в развитие депрессивных нарушений при РС, в связи с чем очевидна необходимость оценки нейропсихологических (аффективных) изменений. Выявление коморбидной депрессии у больных РС поможет на ранних этапах проводить адекватные ле-

чебно-профилактические мероприятия, повышая приверженность к терапии и увеличивая потенциальные возможности улучшения качества жизни пациентов [8, 9].

Цель исследования. Изучение распространенности и взаимосвязей коморбидной депрессии у больных РС, проживающих в северном регионе.

Материалы и методы. Исследование было проведено в Ханты-Мансийском окружном центре РС с 2007 по 2016 г. Обследовано 149 пациентов с разными формами РС, проживающих в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах, наблюдавшихся амбулаторно или в неврологическом стационаре указанного центра.

Средний возраст больных РС составил $38,8 \pm 9,6$ года (от 17 до 57 лет). Среди пациентов – 100 женщин (67 %) и 49 мужчин (33 %). Соотношение женщин и мужчин – 2:1.

Дебют заболевания – $30,0 \pm 8,6$ года (от 18 до 55 лет). Средняя длительность заболевания – $7,0 \pm 6,1$ года (Q1–Q3: 4–12). Среднее число обострений – $3,5 \pm 2,2$ (от 0 до 12) (Q1–Q3: 2–5).

Тяжесть инвалидизации по шкале EDSS в среднем составила $3,0 \pm 1,6$ балла (Q1–Q3: 2–4). Пациентов с легкой степенью инвалидизации было 67,8 %, средняя скорость прогрессирования заболевания составила $0,44 \pm 0,50$ балла/год.

Ремиттирующий РС (РРС) был установлен у 121 чел. (81,2 %), вторично-прогредиентный РС (ВПРС) с обострениями – у 17 чел. (11,2 %), ВПРС без обострений – у 10 чел. (7,1 %), первично-прогредиентный РС (ППРС) – у 1 чел. (0,5 %).

В момент обследования в стадии обострения патологического процесса находились 34 чел. (23 %), вне обострения патологического процесса – 115 чел. (77 %).

Обследование пациентов с РС было проведено до назначения иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами. В исследование не включались больные РС с выраженными когнитивными нарушениями.

Всем больным РС проводилась МРТ головного и спинного мозга на аппарате Gyroscan Intera T15 (Philips) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т по стандартной методике. Томограммы получали в аксиальной, сагит-

альной и фронтальной проекциях, толщина среза составляла 5 мм. Данные МРТ головного и спинного анализировались совместно с радиологом. Оценивались локализация гиперинтенсивных Т2-очагов демиелинизации, их линейный размер, размер желудочков головного мозга, размер ствола мозолистого тела.

Всем больным РС проводилось исследование по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory) [10]. Результат теста складывается из суммирования результатов по каждому из пунктов [10]. Суммарный балл составляет от 0 до 63 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–9 – отсутствие депрессивных симптомов; 10–15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16–19 – умеренная депрессия; 20–29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30–63 – тяжелая депрессия.

Все больные проходили диагностические тесты: батарею тестов для оценки лобной дисфункции [11], скрининг-тест MMSE [12], оценку беглости речи [13].

Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Результаты проведенных исследований подвергались статистической обработке с использованием пакета программ Excel и Statistica for Windows ver. 6.0. Использовались методы статистического анализа: для количественных признаков – проверка на нормальность распределения показателей по критерию согласия Колмогорова–Смирнова; количественные данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью медианы и квартилей: Me (Q1–Q3). Для анализа значимых отличий между двумя выборками использовался непараметрический критерий Манна–Уитни с целью нивелирования погрешностей при отсутствии нормального распределения изучаемых параметров. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для анализа связи между различными численными признаками применялся корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение. Депрессивные нарушения у больных РС, проживающих в северном регионе, диагностированы нами у 52 чел. (35 %). Результаты тестирования варь-

ировали от 11 баллов, что соответствует суб-депрессии, до 20 баллов, что соответствует депрессии средней тяжести. Нормативные показатели установлены у 97 пациентов (65 %).

По результатам исследования по шкале Бека было выявлено 17,5 % пациентов с легкой депрессией (26 чел.), 17,5 % пациентов с умеренной депрессией (26 чел.) и 65 % пациентов без проявлений депрессии (97 чел.).

У пациентов с РРС средний балл по шкале Бека составил 11 (Q1–Q3: 7–15), в группе пациентов ВПРС – 19 (Q1–Q3: 13–20). При этом выявлена следующая закономерность: размер мозолистого тела, отражающий нейрорегенеративные процессы белого вещества головного мозга, имел отрицательную корреляцию с наличием депрессии по шкале Бека ($r=-0,79$; $p<0,000$) и составил 4,7 мм (Q1–Q3: 4–5,2) у больных РС без депрессии и 3,7 мм (Q1–Q3: 3,3–4,2) у пациентов с депрессией. Размеры передних рогов боковых желудочков и 3-го желудочка, отражающие развитие гидроцефалии, также обратно коррелировали с наличием депрессии по шкале Бека ($r=-0,40$; $p<0,000$). Размер передних рогов боковых желудочков составил 6 мм (Q1–Q3: 5–7) у больных РС без депрессии и 4 мм (Q1–Q3: 4–6) у пациентов с депрессией, размер 3-го желудочка – 5 мм (Q1–Q3: 3–7) и 3 мм (Q1–Q3: 3–5,4) соответственно.

Можно утверждать, что нейрорегенеративные процессы белого вещества головного мозга при прогрессировании РС закономерно влекут за собой необратимые неврологические нарушения (особенно нейропсихологические), а дальнейшее развитие вентрикуломегалии способствует прогрессированию когнитивных нарушений и снижает вероятность развития депрессии, очевидно, из-за нарушения критики к своему состоянию.

Для рассеянного склероза характерно наличие множественных очагов демиелинизации в головном и спинном мозге. Мы попытались сопоставить топографию выявленных очагов демиелинизации с наличием депрессивных проявлений у больных РС. По нашим данным, отрицательные корреляции с наличием депрессии по шкале Бека имели следующие локализации выявленных очагов демиелинизации по результатам МРТ-исследо-

вания: в спинном мозге ($r=-0,26$; $p=0,001$), в полуовальном центре ($r=-0,22$; $p=0,005$), в мозолистом теле ($r=-0,39$; $p=0,001$).

Хронические интоксикации, выявленные по анамнестическим данным пациентов (постоянное табакокурение и регулярный прием алкоголя), имели отрицательные корреляции с наличием депрессии в группе больных РС ($r=-0,18$; $p=0,026$).

Скорость прогрессирования заболевания была достоверно ниже в группе больных РС без депрессивных проявления (табл. 1), а степень инвалидизации на момент обследования не имела достоверных различий. Показатели общей когнитивной дисфункции по шкале MMSE также достоверно не различались и имели нормативные значения. Однако установленная лобная дисфункция, выражающаяся в нарушении регуляторных функций (целеполагания, устойчивости внимания, обобщения), являющаяся результатом «феномена разобщения» лобных долей головного мозга и подкорковых структур и подтверждающая развитие вторичной дисфункции лобных долей при РС, по результату батареи тестов на лобную дисфункцию в группе больных РС с депрессией составила 17 баллов (Q1–Q3: 15–18), у пациентов без депрессии – 16 баллов (Q1–Q3: 14–17), $p=0,008$ (табл. 1). Фонетическая речевая активность была также выше в группе пациентов с депрессией (табл. 1). Семантическая речевая активность не имела достоверных различий у больных с депрессией и без депрессивных проявлений.

Полученные данные позволяют предположить, что по мере прогрессирования когнитивных нарушений, в данном случае лобной дисфункции, склонность к депрессии снижается из-за нарушения критики к своему состоянию.

В целом можно констатировать, что общими условиями развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются высокая скорость прогрессирования патологического процесса, нейрорегенеративные процессы белого вещества головного мозга, проявляющиеся атрофией мозолистого тела, наличие хронических интоксикаций (постоянное табакокурение и алкоголизация), топография очагов демиелинизации.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных РС с депрессией и без депрессивных проявлений

Показатели	Наличие депрессии (n=52)	Отсутствие депрессии (n=97)	p
Скорость прогрессирования, балл/год	0,6 (0,34–0,78)*	0,36 (0,21–0,70)*	0,025
Степень инвалидизации по шкале EDSS, баллы	3 (2,5–4,0)	3 (2–4)	0,744
Показатели шкалы MMSE, баллы	28 (26–29)	28 (26–29)	0,948
Показатели шкалы оценки лобной дисфункции, баллы	17 (15–18)*	16 (14–17)*	0,008
Фонетическая речевая активность, баллы	3 (2–3)*	2 (2–3)*	0,008
Семантическая речевая активность, количество слов	18 (13–22)	19 (15–25)	0,099

Примечание. Данные представлены в виде Me (Q1–Q3); * – статистически значимые различия независимых выборок при $p < 0,05$.

Заключение. Распространенность депрессивных нарушений у больных РС в изученной нами популяции пациентов северного региона составила 35 %. По степени тяжести выявленные коморбидные депрессивные нарушения варьировали от субдепрессии до депрессии средней тяжести по шкале депрессии Бека.

По данным проведенного исследования можно констатировать, что общими условиями развития коморбидных депрессивных нарушений при РС являются высокая скорость прогрессирования патологического процесса, признаки атрофии мозолистого тела. Достоверные корреляции с развитием депрессии установлены при хронических интоксикациях (табакокурение и алкоголизация), а также

определенной топографии очагов демиелинизации (очаги в спинном мозге, в полуовальном центре, в мозолистом теле).

По мере прогрессирования вентрикуломегалии и когнитивных нарушений, в данном случае лобной дисфункции, склонность к депрессии снижается из-за нарушения критики к своему состоянию.

С целью уменьшения влияния депрессивных проявлений на основные симптомы заболевания и улучшения показателей качества жизни у больных РС необходимо воздействовать на неврологические симптомы и психологическое состояние, уделяя особое внимание профилактике коморбидной депрессии у данной категории больных.

Литература

1. Шмидт Т.Е. Эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика рассеянного склероза и оптикомиелита. Неврологический журнал. 2015; 20 (1): 49–56.
2. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз и некоторые другие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы в материалах конгресса EFNS (Стамбул, 2014). Неврологический журнал. 2014; 19 (5): 52–56.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение). М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007. 208.
4. Feinstein A. The Neuropsychiatry of multiple sclerosis. Review. Can. J. Psychiatry. 2004; 49: 674–678.
5. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 272.
6. Zabad R., Patten S., Metz L. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. Neurology. 2005; 64 (2): 359–360.
7. Jongen P., Horst A., Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Minerva Med. 2012; 103 (2): 73–96.

8. *Nortvedt M.W., Riise T.* Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurol.* 1999; 22 (53): 1098–1103.
9. *Молчанова Ж.И.* Корреляционные связи между физическими и психологическими шкалами опросника качества жизни SF-36 у больных рассеянным склерозом с коморбидной депрессией. *Медицинская наука и образование Урала.* 2014; 4 (80): 21–25.
10. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.* An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry.* 1961; 6 (4): 561–571.
11. *Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B.* The FAB: a frontal assesment battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55: 1621–1626.
12. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State: a practical guidefor grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975; 12: 189–198.
13. *Захаров В.В., Вознесенская Т.Г.* Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 329.

COMORBIDE DEPRESSION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS LIVING IN THE NORTHERN REGION

Zh.I. Molchanova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

e-mail: hmgmi2006@mail.ru

The goal of the paper is to study the prevalence and interrelation of comorbid depression in MS patients living in the northern region.

Materials and Methods. The authors examined 149 MS patients living in the northern region. They underwent a standard neurologic examination, including the assessment of MS disability according to EDSS scale. All patients underwent brain and spinal cord neuroimaging (magnetic resonance imaging). To detect depressive disorders, the Beck depression inventory was used.

Results. The prevalence of depressive disorders in MS patients of the northern region was 35 %. In terms of severity, the comorbid depression varied from subdepression to moderate depression according to Beck depression inventory. The authors found out that the general conditions for the development of comorbid depressive disorders in MS patients were a high rate of the pathological process, and the signs of corpus callosum atrophy. Reliable correlations with the development of depression were established in case of chronic intoxications (smoking and alcohol abuse), as well as in case of a certain topography of demyelination foci (foci in the spinal cord, semi-oval center, corpus callosum).

If ventriculomegaly and cognitive impairments progressed (in our case, it was frontal dysfunction), the liability to depression decreased because the patients were no longer able to assess themselves critically.

Conclusion. Comorbid depressive manifestations in MS patients living in the northern region were found in 35 % of patients and were a multidisciplinary problem. To reduce the impact of depressive symptoms on the main symptoms of the disease and to improve the quality of MS patients' life, it is necessary to influence their neurological symptoms and psychological state with a particular focus on the prevention of comorbid depression.

Keywords: multiple sclerosis, comorbid depression.

References

1. Shmidt T.E. Epidemiologiya, patogenez, klinika, differentsial'naya diagnostika rasseyannogo skleroza i optikomielita [Epidemiology, pathogenesis, clinical picture, and differential diagnosis of multiple sclerosis and opticemia]. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2015; 20 (1): 49–56 (in Russian).
2. Shmidt T.E. Rasseyanny skleroz i nekotorye drugie demieliniziruyushchie zabolovaniya tsentral'noy nervnoy sistemy v materialakh kongressa EFNS (Stambul, 2014) [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system according to the materials of EFNS congress (Istanbul, 2014)]. *Nevrologicheskiy zhurnal.* 2014; 19 (5): 52–56 (in Russian).

3. Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L., Dyukova G.M. *Depressiya v nevrologicheskoy praktike (klinika, diagnostika, lechenie)* [Depression in neurological practice (clinic, diagnosis, treatment)]. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2007. 208 (in Russian).
4. Feinstein A. The Neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Review. Can. J. Psychiatry.* 2004; 49: 674–678.
5. Schmidt T.E., Yakhno N.N. *Rasseyannyy skleroz: rukovodstvo dlya vrachey* [Multiple sclerosis: physician's manual]. 5-e izd. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 272 (in Russian).
6. Zabad R., Patten S., Metz L. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005; 64 (2): 359–360.
7. Jongen P., Horst A., Brands A. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Minerva Med.* 2012; 103 (2): 73–96.
8. Nortvedt M.W., Riise T. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly. *Neurol.* 1999; 22 (53): 1098–1103.
9. Molchanova Zh.I. Korrelyatsionnye svyazi mezhdru fizicheskimi i psikhologicheskimi shkalami oprosnika kachestva zhizni SF-36 u bol'nykh rasseyannym sklerozom s komorbidnoy depressiey [Correlation between the physical and psychological scales of the SF-36 questionnaire in MS patients with comorbid depression]. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala.* 2014; 4 (80): 21–25 (in Russian).
10. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry.* 1961; 6 (4): 561–571.
11. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assesment battery at bedside. *Neurology.* 2000; 55: 1621–1626.
12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician. *J. Psych. Res.* 1975; 12: 189–198.
13. Zakharov V.V., Voznesenskaya T.G. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuropsychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 329 (in Russian).

УДК 616.58:616-002.44.-089.81
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17214

НОВЫЕ ПОДХОДЫ СТАЦИОНАРЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

И.И. Кательницкий¹, И.И. Кательницкий¹, А.В. Божко¹,
Е.С. Ливадняя¹, М.Н. Дурицкий²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: livadnyaya@mail.ru

Цель – улучшить прогноз и течение заболевания при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей атеросклеротического генеза путем разработки алгоритма выбора оптимального способа медикаментозного, нефармакологического или оперативного лечения.

Материалы и методы. 159 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей были разделены на 2 группы. I группу (77 чел.) составили пациенты, которые находились под диспансерным наблюдением хирурга поликлиники и не систематически проходили курсы лечения. К пациентам II группы (82 чел.) применена усовершенствованная тактика выбора индивидуальных методов лечения и ведения больных на амбулаторном этапе на основании разработанной шкалы риска развития критической ишемии.

Результаты. Через 2 года после лечения отмечена различная динамика показателей в двух группах в сравнении с исходными данными. В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение показателей работоспособности, физического состояния и снижение интенсивности болевого синдрома. Повышение социальной роли, улучшение психического состояния и эмоционального фона зафиксированы только у больных II группы, а в I группе наблюдалось снижение данных показателей. Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру с учетом групп риска ампутации показал, что данный показатель выше в первой группе: 26 % пациентов на конец периода наблюдения против 13 % во второй. Выживаемость по Каплану–Мейеру с учетом групп риска повторных операций наиболее высока в первой группе (37 % пациентов на конец периода наблюдения), однако на протяжении исследования частота исходов в обеих группах совпадает.

Выводы. Эффективность лечения пациентов в условиях дневного стационара поликлиники оценивают по показателям выживаемости больных и сохранности конечности. Преимущество в ведении в стационаре и на амбулаторном этапе позволяет вести динамическое наблюдение за больными, а при ухудшении состояния направлять на оперативное лечение с целью сохранения конечности.

Ключевые слова: стационарзамещающие технологии, критическая ишемия, реконструктивные операции, тромбоз.

Введение. Большинство пациентов поступает в сосудистый стационар с уже необратимыми изменениями в конечностях [1, 2]. Учитывая такой фактор развития заболевания, как недостаточная физическая активность, которая ведет к усугублению нарушений липидного спектра крови, ухудшению функционального состояния эндотелия, патофизиологически целесообразно будет использовать в комплексном лечении пациентов с облитерирующими заболеваниями ар-

терий нижних конечностей метод тренировочной (дозированной) ходьбы и близкий ему по механизму действия метод контрлатеральной компрессии. Кроме того, высокая роль физической активности – лечебной физкультуры [3–6]. Внедрение индустриальных технологий управления качеством в стационаре или поликлинике приводит к уменьшению затрат на лечение и улучшению его результатов [2, 7–10]. Смысл данного принципа ведения больных заключается в использова-

нии алгоритма действий, включающего выполнение только тех работ, которые объективно влияют на исход заболевания и отдаленные результаты лечения.

Цель исследования. Улучшение прогноза и дальнейшего течения заболевания при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей путем разработки алгоритма выбора оптимального способа медикаментозного, нефармакологического или оперативного лечения.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач проведен анализ 159 амбулаторных карт пациентов, находящихся в дневном стационаре МБУЗ «Городская поликлиника № 1 г. Ростова-на-Дону» (клиническая база Ростовского государственного медицинского университета) с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с 4-й степенью ишемии по Покровскому–Фонтейну.

Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу и сопутствующей патологии. В I группу вошли 77 пациентов, которые находились под диспансерным наблюдением хирурга поликлиники и не систематически проходили курсы лечения. Во II группу вошли 82 пациента, к которым была применена усовершенствованная тактика выбора индивидуальных методов лечения и ведения больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе на основании разработанной шкалы риска развития критической ишемии. Для второй группы пациентов использовали систему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий: диспансерные осмотры с прохождением инструментальных и лабораторных методов обследования, обеспечивающих контроль течения заболевания и прогнозирование его дальнейшего развития и прогрессирования, а также проведение курса лечения с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов.

В программу комплексного консервативного лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

входят гипополидемическая диета; медикаментозная терапия с учетом стадии заболевания и сопутствующей патологии; физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия, лазеротерапия, массаж); уход за кожей стоп и ногтями; лечебная физкультура; санаторно-курортное оздоровление.

Консервативная терапия включала:

Схема № 1:

1. Сирдалуд (мидокалм) – 150 мг в/м 2 р. или per os 30 сут.
2. Ксантинола никотинат – 2,0 в/м 2 р. или per os 30 сут.
3. Трентал – 5 мл в/м 1 р. № 15 или 400 мг × 3 р. per os.
4. Гипополидемическая терапия.
5. Физиотерапевтические процедуры.
6. Симптоматическая терапия.

Схема № 2:

1. Сирдалуд (мидокалм) – 300 мг № 15–20.
2. Ксантинола никотинат – 2–4 мл.
3. Трентал 5,0.
4. Физраствор (реополиглюкин) – 500 мл.
5. По показаниям фраксипарин (клесан) – 60 мкг 1 р. п/к.
6. Вазопростан – 20 мкг в/в 1 р. № 15–20.

Схема № 3:

1. Полиоксидоний – 6 мг 1 р. в сут № 10.
2. Галавит – 100 мг в/м № 5, затем 100 мг в/м через 1 день № 15.

Для оценки степени хирургического риска применяли классификацию Американского общества анестезиологов.

В нашем исследовании 43 пациента имели 3–7-ю степени хирургического риска из-за тяжелой сопутствующей патологии, что делало невозможным проведение оперативного лечения.

Для анализа операционного риска и смертности пациентов использовали шкалу Vascular-POSSUM, которая предполагает балльную оценку физиологических параметров, степени тяжести предполагаемого оперативного вмешательства и степени риска неблагоприятного исхода [11–14].

Для анализа результатов лечения применяли шкалу оценки состояния больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, предложенную R.B. Rutherford et al. [3, 4, 15–17].

Общее состояние пациентов до, во время, после лечения, а также в отдаленные сроки оценивали, используя следующие методики: опросник качества жизни SF-36 Health Status Survey [18–20], который является неспецифическим опросником для оценки качества жизни; таблица оценки качества жизни,

предложенная В.В. Савиным (2001). При оценке отдаленных результатов учитывали также сроки сохранения конечности и выживаемость пациентов.

Результаты. Проведен анализ состояния пациентов по истечении 24 мес. в двух группах (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение частот встречаемости признаков по прошествии одного и двух лет, n (%)

Выполнение оперативного вмешательства	I исследуемая группа			II исследуемая группа		
	1-й год	2-й год	p	1-й год	2-й год	p
Повторные операции						
Проводились	66 (87)	58 (76)	0,18	62 (90)	58 (84)	0,48
Не проводились	10 (13)	18 (24)		7 (10)	11 (16)	
Ампутации						
Не выполнялись	66 (87)	66 (87)	0,07	65 (94)	63 (91)	0,08
Большая ампутация	7 (9)	10 (13)		2 (3)	2 (3)	
Малая ампутация	3 (4)	0 (0)		2 (3)	4 (6)	

Примечание. Значения представлены в виде частот; сравнение осуществлялось с помощью точного теста Мак-Немара.

Через 2 года после лечения наблюдалась различная динамика показателей в двух группах в сравнении с исходными данными. В обеих группах отмечено статистически значимое улучшение показателей работоспособности, физического состояния и снижение интенсивности болевого синдрома. Однако повышение социальной роли, улучшение психического состояния и эмоционального фона зафиксированы только у больных II группы; в I группе наблюдалось снижение данных показателей.

Анализ выживаемости был проведен с помощью метода Каплана–Мейера [1, 21]. Графиком оценки функции выживаемости по методу Каплана–Мейера является убывающая ступенчатая линия, которая приближает реальные значения функции выживаемости для данной задачи (рис. 1). Как видно из графика, риск ампутации наиболее высок в первой группе: на конец периода наблюдения 26 % пациентов в первой группе против 13 % во второй.

Как видно из графика анализа выживаемости Каплана–Мейера, риск повторных операций наиболее высок в первой группе – 37 % пациентов на конец периода наблюдения, однако на протяжении исследования частота исходов двух групп совпадает (рис. 2).

Обсуждение. Возможность прогнозирования сохранения нижней конечности достигается использованием индивидуальной тактики ведения пациентов на амбулаторном этапе и ведет к улучшению показателей, характеризующих качество жизни.

Большое значение имеет определение «малых» признаков воспаления, которые определяются у 95 % пациентов с критической ишемией нижних конечностей. Применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении критической ишемии нижних конечностей подавляет системную воспалительную реакцию и ведет к отказу от ампутации, сохранению жизни пациентов.

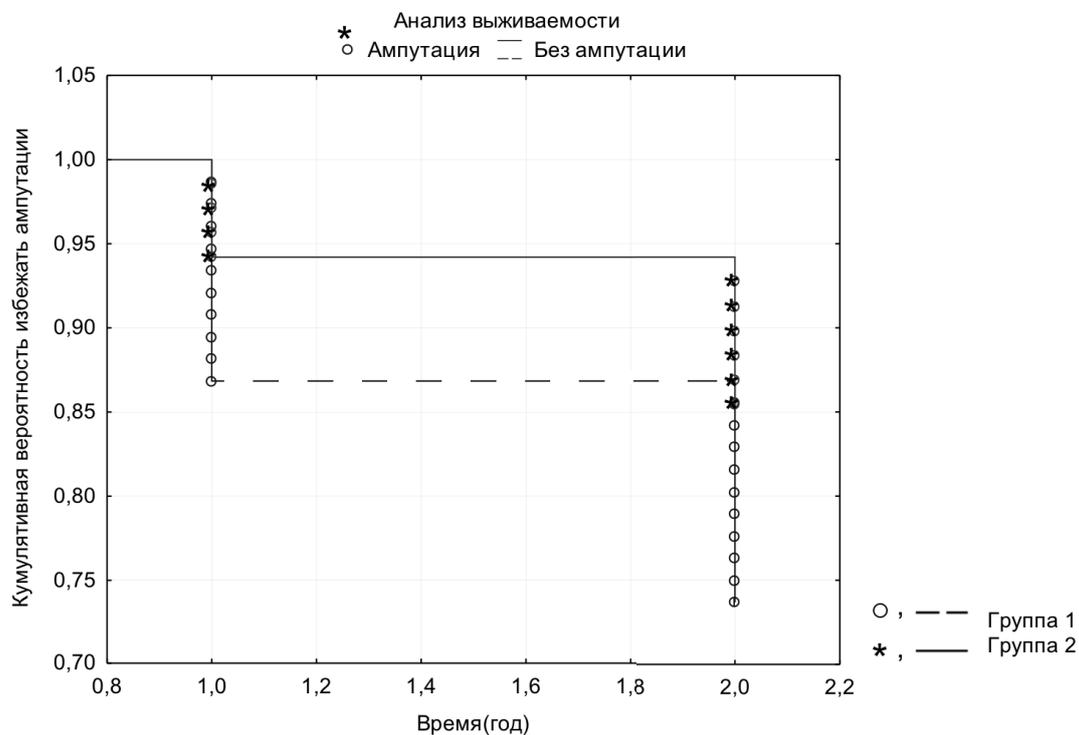


Рис. 1. Анализ выживаемости (исход – ампутация)

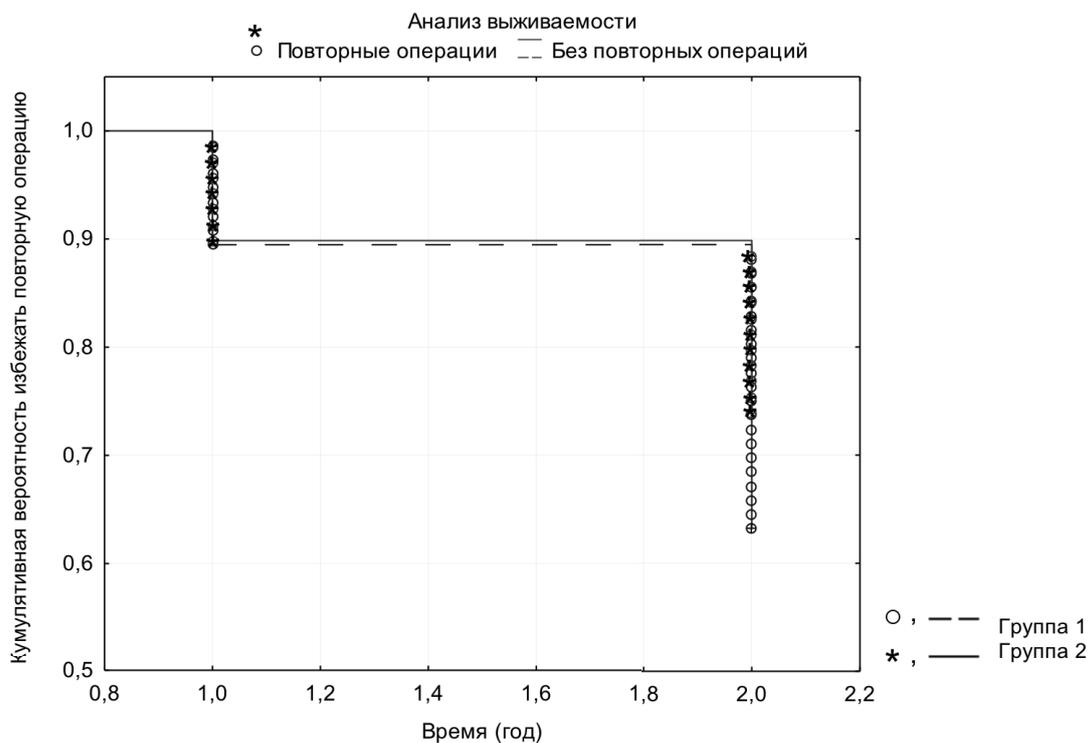


Рис. 2. Анализ выживаемости (исход – повторные операции)

По завершении курса лечения в дневном стационаре поликлиники пациенту необходимо динамическое наблюдение ангиохирурга поликлиники, регулярное прохождение обследования и курсов консервативного лечения, по показаниям – курсы санаторно-курортного оздоровления. Преемственность в ведении пациента в стационаре и на амбулаторном этапе достигается динамическим наблюдением за больным после выполнения реконструктивной операции, диагностикой и лечением в условиях дневного стационара поликлиники с использованием усовершенствованных стационарзамещающих технологий.

Выводы:

1. Разработаны и внедрены схемы консервативного лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей,

позволившие отсрочить или избежать оперативного лечения у данной категории пациентов.

2. Эффективность лечения пациентов в условиях дневного стационара поликлиники оценивают по показателям выживаемости больных и сохранности конечности.

3. Преемственность в ведении пациента в стационаре и на амбулаторном этапе позволяет вести динамическое наблюдение за больными, а также при ухудшении состояния направлять их на оперативное лечение с целью сохранения конечности.

4. Важную роль в прогнозировании дальнейшего течения заболевания и выборе тактики лечения у больных с критической ишемией играет использование «малых» признаков системной воспалительной реакции.

Литература

1. Максимов А.В., Корейба К.А., Нуретдинов Р.М., Садыков Р.Р., Хизриев С.М. Критическая ишемия нижних конечностей у пациентов отделения гнойно-септической хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; 22 (2): 152–155.
2. Покровский А.В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2008 году. М.; 2009. 86.
3. Савин В.В. Сравнение показателя качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей после сосудисто-реконструктивных операций и ампутиаций. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001; 7 (1): 54–60.
4. Soden P.A., Zettervall S.L., Ultee K.H., Landon B.E., O'Malley A.J., Goodney P.P., DeMartino R.R., Arya S., Schermerhorn M.L. Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization. Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64 (6): 1633–1644.
5. Wand S., Baro D., Baecker C., Meybohm P., Schmitz-Rixen T., Zacharowski K., Mutlak H., Weber C.F. Response to dual antiplatelet therapy in patients with peripheral artery occlusive disease suffering from critical limb ischemia. *Clin. Lab.* 2014; 60 (10): 1601–1607.
6. Martini R. Trends of the treatment of Critical Limb Ischemia during the last two decades. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2018; 1: 18–22.
7. Вардосанидзе С.Л. Методологические основы антикризисного управления больницей (безопасность, измерения, качество): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003. 58.
8. Коваленко В.И., Темрезов М.Б., Климович Л.Г., Борсов М.Х. Факторы риска тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Российский медицинский журнал*. 2014; 1: 34–37.
9. Andrews S.L. QA vs QI: The Changing Role of Quality in Health Care. *J. Quality Assurance*. 1991; 38: 14–15.
10. Price S.A. Health Care Resource Management. Present and Future Challenges. Mosby; 1998. 214.
11. Brown J., Lethaby A., Maxwell H. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. The Cochrane Collaboration. 2009; 3: 5.
12. Krishna S.M., Omer S.M., Golledge J. Evaluation of the clinical relevance and limitations of current pre-clinical models of peripheral artery disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 2016; 130 (3): 127–150.
13. Williams K.J., Babber A., Ravikumar R., Davies A.H. Non-Invasive Management of Peripheral Arterial Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 906: 387–406.
14. Momot A., Taranenko I., Tsyvkina L. The risk factors of thrombogenic, thrombophilia, and the principle for heparin prophylaxis in personalized medicine. *Anticoagulation Therapy*. 2016; 3: 47–67.

15. Krishna S.M., Moxon J.V., Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (5): 11–22.
16. Shen S.K., Wu D.M., Wang C.G., Zhang L.K., Gang Q.W. Meta analysis of clinical safety and efficacy evaluation of peripheral arterial disease patients with critical limb ischemia who accepted bypass surgery or endovascular therapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017; 97 (30): 2372–2378.
17. Katsanos K., Al-Lamki S.A., Parthipun A., Spiliopoulos S., Patel S.D., Paraskevopoulos I., Zayed H., Diamantopoulos A. Peripheral Stent Thrombosis Leading to Acute Limb Ischemia and Major Amputation: Incidence and Risk Factors in the Aortoiliac and Femoropopliteal Arteries. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40 (3): 351–359.
18. Назаренко Г.И. Управление качеством медицинской помощи. М.; 2000. 132.
19. Hu P., Jones S. Antithrombotic Therapy After Peripheral Vascular Intervention. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18 (3): 26.
20. Peacock M.R., Shah N.K., Farber A., Lee S.Y., Kalish J.A., Rybin D., Doros G., Siracuse J.J. Index complications predict secondary complications after infrainguinal lower extremity bypass for critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2017; 65 (5): 1344–1353.
21. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Соколова Н.Ю., Страхов М.А. Оценка хирургического риска у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016; 22 (3): 139–144.

NEW APPROACHES OF INPATIENT-CARE-REPLACING TECHNOLOGIES IN TREATING PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

I.I. Katel'nitskiy¹, I.I. Katel'nitskiy¹, A.V. Bozhko¹,
E.S. Livadnyaya¹, M.N. Duritskiy²

¹Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;
²Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

e-mail: livadnyaya@mail.ru

The purpose of the paper is to improve the prognosis and development of chronic arterial insufficiency of the lower extremities of atherosclerotic genesis by developing an algorithm for choosing the optimal method for drug-induced, non-pharmacological or surgical treatment.

Materials and Methods. The authors examined 159 patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries, who were divided into 2 groups. Group 1 (77 patients) was under regular medical check-up of a surgeon but did not undergo treatment systematically. Group 2 (82 patients) were the subjects of a novel individual treatment. A newly developed critical ischemia risk scale was used to treat them as outpatients.

Results. Two years after the treatment, the index dynamics in Group 1 and Group 2 was different in comparison with the initial data. Both groups showed a significant improvement in performance measures, physical condition and decrease of pain syndrome. Advances in social role, improvement of the mental and emotional state were recorded only in Group 2, whereas Group 1 demonstrated decrease in these indicators. Taking into account the amputation risks, the analysis of survival data according to Kaplan-Meier estimator showed that at the end of the follow-up period this indicator was higher in Group 1 (26 % of patients), than in Group 2 (13 % of patients). Taking into account the reoperation risks, survivability at the end of the follow-up period according to Kaplan-Meier estimator was higher in Group 1 (37 % of patients). However, throughout the study the frequency of outcomes in Group 1 and Group 2 was the same.

Conclusion. Treatment efficacy in outpatients is assessed according to survival rates and limb preservation. Continuity in the inpatient and outpatient care allows physicians to monitor the patients more effectively, and in case of recrudescence to administer surgical treatment and save the limb.

Keywords: inpatient care replacing technologies, critical ischemia, reconstructive surgery, thrombosis.

References

1. Maksimov A.V., Koreyba K.A., Nuretdinov R.M., Sadykov R.R., Khizriev S.M. Kriticheskaya ishemiya nizhnikh konechnostey u patsientov otdeleniya gnoyno-septicheskoy khirurgii [Critical ischemia

- of the lower limbs in patients of purulent-septic surgery department]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2016; 22 (2): 152–155 (in Russian).
2. Pokrovskiy A.V. *Sostoyaniye sosudistoy khirurgii v Rossii v 2008 godu* [Vascular surgery in Russia in 2008]. Moscow; 2009. 86 (in Russian).
 3. Savin V.V. Sravnenie pokazatelya kachestva zhizni u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s kriticheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey posle sosudisto-rekonstruktivnykh operatsiy i amputatsiy [The quality of life index in elderly and old patients with critical lower limb ischemia after vascular reconstructive surgery and amputations]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2001; 7 (1): 54–60 (in Russian).
 4. Soden P.A., Zettervall S.L., Ultee K.H., Landon B.E., O'Malley A.J., Goodney P.P., DeMartino R.R., Arya S., Schermerhorn M.L. Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization. Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative. *J. Vasc. Surg.* 2016; 64 (6): 1633–1644.
 5. Wand S., Baro D., Baecker C., Meybohm P., Schmitz-Rixen T., Zacharowski K., Mutlak H., Weber C.F. Response to dual antiplatelet therapy in patients with peripheral artery occlusive disease suffering from critical limb ischemia. *Clin. Lab.* 2014; 60 (10): 1601–1607.
 6. Martini R. Trends of the treatment of Critical Limb Ischemia during the last two decades. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2018; 1: 18–22.
 7. Vardosanidze S.L. *Metodologicheskie osnovy antikrizisnogo upravleniya bol'nitsey (bezopasnost', izmereniya, kachestvo)* [Methodological principles of anti-crisis hospital management (safety, tests, quality)]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2003. 58 (in Russian).
 8. Kovalenko V.I., Temrezov M.B., Klimovich L.G., Borsov M.Kh. Faktory riska tromboticheskikh oslozhneniy u bol'nykh s kriticheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey [Risk factors for thrombotic complications in patients with critical lower limb ischemia]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 34–37 (in Russian).
 9. Andrews S.L. QA vs QI: The Changing Role of Quality in Health Care. *J. Quality Assurance*. 1991; 38: 14–15.
 10. Price S.A. *Health Care Resource Management. Present and Future Challenges*. Mosby; 1998. 214.
 11. Brown J., Lethaby A., Maxwell H. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *The Cochrane Collaboration*. 2009; 3: 5.
 12. Krishna S.M., Omer S.M., Golledge J. Evaluation of the clinical relevance and limitations of current pre-clinical models of peripheral artery disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 2016; 130 (3): 127–150.
 13. Williams K.J., Babber A., Ravikumar R., Davies A.H. Non-Invasive Management of Peripheral Arterial Disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 906: 387–406.
 14. Momot A., Taranenko I., Tsyvkina L. The risk factors of thrombogenic, thrombophilia, and the principle for heparin prophylaxis in personalized medicine. *Anticoagulation Therapy*. 2016; 3: 47–67.
 15. Krishna S.M., Moxon J.V., Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (5): 11–22.
 16. Shen S.K., Wu D.M., Wang C.G., Zhang L.K., Gang Q.W. Meta analysis of clinical safety and efficacy evaluation of peripheral arterial disease patients with critical limb ischemia who accepted bypass surgery or endovascular therapy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017; 97 (30): 2372–2378.
 17. Katsanos K., Al-Lamki S.A., Parthipun A., Spiliopoulos S., Patel S.D., Paraskevopoulos I., Zayed H., Diamantopoulos A. Peripheral Stent Thrombosis Leading to Acute Limb Ischemia and Major Amputation: Incidence and Risk Factors in the Aortoiliac and Femoropopliteal Arteries. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2017; 40 (3): 351–359.
 18. Nazarenko G.I. *Upravlenie kachestvom meditsinskoy pomoshchi* [Quality management in medical care]. Moscow; 2000. 132 (in Russian).
 19. Hu P., Jones S. Antithrombotic Therapy After Peripheral Vascular Intervention. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18 (3): 26.
 20. Peacock M.R., Shah N.K., Farber A., Lee S.Y., Kalish J.A., Rybin D., Doros G., Siracuse J.J. Index complications predict secondary complications after infrainguinal lower extremity bypass for critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 2017; 65 (5): 1344–1353.
 21. Kazakov Yu.I., Lukin I.B., Sokolova N.Yu., Strakhov M.A. Otsenka khirurgicheskogo riska u bol'nykh s kriticheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey [Assessment of surgical risk in patients with critical ischemia of the lower extremities]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2016; 22 (3): 139–144 (in Russian).

УДК 618.17-008.8:616.89-06-07-085
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17215

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

М.Е. Шляпников¹, Н.П. Портянникова¹, О.И. Линева², О.Б. Неганова¹

¹Медицинский университет «Реавиз», г. Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

e-mail: shme@samtel.ru

Цель – оценить результаты применения микродозированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, и селективного ингибитора обратного захвата серотонина в терапии предменструального дисфорического расстройства.

Материалы и методы. В исследование включены 43 женщины с предменструальным дисфорическим расстройством, которые были разделены на 2 группы: I группа (n=22) – женщины, нуждающиеся в контрацепции и принимавшие микродозированный оральный контрацептив, содержащий дроспиренон; II группа (n=21) – пациентки, получавшие препарат флуоксетин 20 мг утром с периодичностью 1 раз в 3 дня. Оценку эффективности лечения проводили с помощью статистической обработки анкет-опросников до начала терапии, через 3 и 6 мес. терапии.

Результаты. Через 6 мес. на фоне терапии наблюдалось улучшение состояния пациенток, при этом в I группе сохранились следующие основные симптомы: депрессия – у 5 пациенток (22,7 %), агрессия – у 5 (22,7 %), беспокойство – у 4 (18,2 %), нарушение самоконтроля – у 4 (18,2 %) (p<0,05). Во II группе также отмечалась выраженная динамика по основным симптомам: беспокойство имело место у 4 женщин (19,0 %), лабильность настроения – у 4 (19,0 %), нарушение самоконтроля – у 4 (19,0 %), повышение аппетита – у 4 (19,0 %) (p<0,05).

Выводы. Результаты исследования показали эффективность и безопасность микродозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, и селективного ингибитора обратного захвата серотонина для лечения предменструального дисфорического расстройства у женщин позднего репродуктивного возраста. Побочные эффекты встречались относительно редко, носили кратковременный характер и, как правило, не требовали дополнительных мер коррекции.

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, психоэмоциональные расстройства, микродозированный оральный контрацептив с дроспиреноном, селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Введение. Конец XX столетия отмечен выделением психических заболеваний, специфических для женщин [1, 2]. Это связано с наличием в их жизни периодов, когда риск возникновения психических расстройств достаточно высок. В стремительном XXI в. симптомы депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний встречаются практически с одинаковой частотой, зачастую усугубляя течение друг друга. При этом женщины в большей степени, чем мужчины, подвержены депрессивным расстройствам, так как чаще испытывают гормональные сбои, отвечающие за настроение. В настоящее время женщина берет на себя все больше социальных ролей, что не может не сказаться на ее психоэмо-

циональном состоянии. Особенно часто перегрузка психоэмоциональной сферы выражается в психопатологической составляющей предменструального синдрома [3].

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) является наиболее тяжелой формой проявления предменструального синдрома (ПМС), представляет сложность для диагностики и плохо поддается терапии. Встречаемость ПМДР среди женщин репродуктивного возраста, по данным разных авторов, составляет от 3 до 9 % [4–6]. У 15–20 % женщин репродуктивного возраста ПМС протекает со значимыми функциональными нарушениями [7].

Основные клинические проявления ПМДР [8–12] связаны с резким изменением эмоционального состояния пациентки за 2–8 дней до начала менструации. Основное клиническое отличие ПМДР от других вариантов ПМС состоит в преобладании психопатологической симптоматики над соматическими проявлениями данного синдрома.

Поиск этиологических факторов формирования ПМС/ПМДР начался в 1931 г., когда R.T. Frank предложил термин «предменструальное напряжение». В качестве основных причин появления расстройства были названы дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, проявляющаяся, в частности, недостаточностью лютеиновой фазы; нарушение процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе; эстроген-зависимое увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В исследовании, проведенном в Швеции, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии было выявлено, что одним из факторов развития реактивной тревоги является наличие прогестерона (аллопрегнанолон) в концентрациях от низких до умеренных, вызывающих активацию миндалевидного комплекса у женщин [13].

Лица женского пола с наиболее тяжелыми симптомами ПМС/ПМДР в позднем репродуктивном возрасте имеют повышенный риск развития аффективных расстройств в период пременопаузы и более тяжелого течения климактерического синдрома [14, 15].

Своевременная патогенетически подобранная терапия ПМС/ПМДР позволяет проводить профилактику рисков развития климактерического синдрома, в клинике которого психоэмоциональные нарушения преобладают над метаболическими и вегетососудистыми. Дроспиренон и этинилэстрадиол в различных рандомизированных контролируемых испытаниях продемонстрировали достаточный эффект в лечении симптомов ПМС [16]. Препараты официально одобрены FDA для терапии симптомов ПМДР у женщин, выбравших гормональный таблетированный метод контрацепции.

Цель исследования. Оценить результаты применения микродозированного ораль-

ного контрацептива, содержащего дроспиренон, и селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) в терапии предменструального дисфорического расстройства.

Материалы и методы. Обследовано 43 женщины позднего репродуктивного возраста – от 37 до 45 лет (средний возраст $39,0 \pm 1,8$ года), имеющие ПМДР. В зависимости от метода лечения пациентки были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, сопутствующим заболеваниям, степени и характеру выраженности психоэмоциональных проявлений. Первую группу ($n=22$) составили женщины, принимавшие микродозированный оральный контрацептив, в состав которого входил дроспиренон; вторую группу ($n=21$) – пациентки, проходившие терапию флуоксетином: 20 мг утром с периодичностью 1 раз в 3 дня. Женщины определялись в группы в зависимости от желания получать ту или иную терапию после разъяснения особенностей каждого вида лечения, а также необходимости в контрацепции.

Пациентки I группы принимали микродозированный оральный контрацептив, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, в режиме 24/4. Дроспиренон является производным спиролактона и по биологическим эффектам максимально близок к натуральному прогестерону. Также дроспиренон обладает антиандрогенным действием.

Флуоксетин является препаратом из группы СИОЗС. Достаточно хорошо всасывается при приеме однократной дозы утром натощак. Пик концентрации в плазме крови достигается через 6–8 ч после приема. Объем распределения высокий, что предполагает интенсивное распределение в ткани за счет легкого проникновения через гематоэнцефалический барьер. После метаболизма в печени образуется активный метаболит норфлуоксетин. Время полувыведения составляет от 1 до 4 сут, период полураспада норфлуоксетина – до 9 дней [17]. Ингибирование обратного захвата серотонина приводит к повышению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, что усиливает и пролонгирует его действие на постсинаптические рецепторные участки. Вызывает уменьшение

обсессивно-компульсивных расстройств, а также снижение аппетита, что может в некоторых случаях привести к желаемому побочному эффекту – снижению массы тела. Не вызывает седативного эффекта. При приеме в средних терапевтических дозах практически не влияет на функции сердечно-сосудистой и других систем [18, 19] и обладает антиминералокортикоидным эффектом.

Пациентки в течение 6 мес. заполняли дневники для оценки тяжести проявления симптомов ПМС/ПМДР. Заполнялись таблицы, содержимое которых оценивалось по системе визуально-аналоговой шкалы. Таблицы включали 11 симптомов: депрессивное состояние; беспокойство, напряженность; лабильность настроения; агрессивность, раздражительность; снижение интереса к обычному образу жизни; затруднения концентрации внимания; быстрая утомляемость, слабость; изменения аппетита; нарушения сна (бессонница/сонливость); нарушение самоконтроля; физические симптомы: масталгия, суставная боль, отеки, увеличение массы тела.

Критерием ПМДР согласно общепринятым стандартам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)) является наличие пяти из 11 вышеприведенных симптомов, которые встречаются на протяжении большинства менструальных циклов в течение последнего года,

при этом они должны включать хотя бы одну из первых четырех позиций.

Критерии включения в исследование: письменное согласие пациентки, пременопауза, наличие проявлений климактерического синдрома, исключение других аффективных, панических расстройств. Критерии исключения: наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, суицидальных попыток, личностных расстройств, тромбозов, применение антидепрессантов в течение последних 6 мес.

Перед назначением терапии все женщины подвергались детальному обследованию: выявлялся личный и семейный анамнез, проводилось гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, щитовидной железы. Производилась пальпация молочных желез, УЗИ молочных желез или маммография (по показаниям). Определялись биохимические показатели крови, показатели гемостаза (уровень фибриногена, билирубина, глюкозы, протромбиновый индекс), гормональный фон (ЛГ, ФСГ, пролактин, ТТГ, эстрадиол на 3–5-й день менструального цикла, прогестерон крови на 20–22-й день цикла) для исключения гормональной дисфункции (табл. 1). Измерялось АД, определялся индекс массы тела (ИМТ). Посредством непрямого опроса уточнялась переносимость препарата. Контрольные визиты осуществлялись через 2 нед., 3 и 6 мес. от первичного обследования и начала лечения.

Таблица 1

Гормональный профиль пациенток до начала и через 6 мес. терапии (M±m)

Гормоны, норма	I группа (n=22)	I группа (n=22)	II группа (n=21)	II группа (n=21)
	до начала терапии	через 6 мес.	до начала терапии	через 6 мес.
ФСГ (mIU/mL), 2,8–14,4	8,5±3,5	9,1±2,8	7,5±2,4	6,8±2,1
ЛГ (mIU/mL), 1,1–11,6	8,1±2,8	8,9±3,0	6,6±1,8	8,3±2,1
ТТГ (mIU/L), 0,4–4,0	2,0±0,8	2,0±0,6	2,1±0,9	2,1±1,1
ПРЛ (ng/mL), 1,9–25,0	18,5±3,6	16,4±2,9	11,3±5,2	9,2±3,2
P4 (ng/mL), 0,95–21,0	8,7±3,2	10,0±1,2	11,4±3,5	16,5±3,6
E2 (pg/mL), 0,0–56,0	35,7±10,3	38,5±9,2	41,5±7,9	39,4±6,2

Примечание. Различия в группах недостоверны ($p>0,05$).

После проверки заполнения анкет и карт выкопировки была создана база данных. Для создания базы данных и математической обработки статистического материала использовался персональный компьютер Pentium IV, в качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA® for Windows Release 6.0 компании StatSoftMnc, США (1993).

Сравнивали динамику симптомов ПМДР до начала и через 3 и 6 мес. терапии, взяв показатели, характеризующие наиболее выраженные проявления предменструального расстройства, из заполненных пациентками таблиц за 2–4 дня до менструации.

Результаты. К началу исследования средний возраст пациенток I группы составлял $38,3 \pm 1,6$ года, II группы – $40,8 \pm 1,4$ года (медиана 41,0; от 37 до 45 лет); женщины не курили и не злоупотребляли алкоголем. Среднее значение ИМТ в I группе – $24,8 \pm 2,0$ кг/м², во II – $25,7 \pm 1,7$ кг/м² (медиана 23,3; от 20,5 до 29,3 кг/м²).

Анализ результатов клинического и биохимического исследования крови перед назначением терапии не выявил статистически значимых изменений, выходящих за рамки нормативных значений.

Наиболее часто встречаемыми симптомами ПМДР в I группе были следующие: депрессия – у 19 пациенток (86,4 %), агрессия – у 19 (86,4 %), беспокойство – у 16 (72,7 %), нарушение самоконтроля – у 16 (72,7 %). Во II группе лидирующими симптомами являлись: беспокойство – у 18 женщин (85,7 %), лабильность настроения – у 19 (90,5 %), нарушение самоконтроля – у 17 (80,9 %), повышение аппетита – у 17 (80,9 %).

Через 6 мес. на фоне терапии в I группе проявление основных симптомов снизилось до следующих показателей: депрессия сохранилась у 5 пациенток (22,7 %), агрессия – у 5 (22,7 %), беспокойство – у 4 (18,2 %), нарушение самоконтроля – у 4 (18,2 %) ($p < 0,05$) (рис. 1). Во II группе также отмечалась выраженная динамика по лидирующим симптомам: беспокойство наблюдалось у 4 женщин (19,0 %), лабильность настроения – у 4 (19,0 %), нарушение самоконтроля – у 4 (19,0 %), повышение аппетита – у 4 (19,0 %) ($p < 0,05$) (рис. 2).

Пациенткам I группы осознание наличия надежной контрацепции помогло в купировании симптомов ПМС/ПМДР. На фоне приема СИОЗС во II группе ИМТ за 6 мес. снизился с $25,7 \pm 1,7$ до $24,0 \pm 2,0$ кг/м².

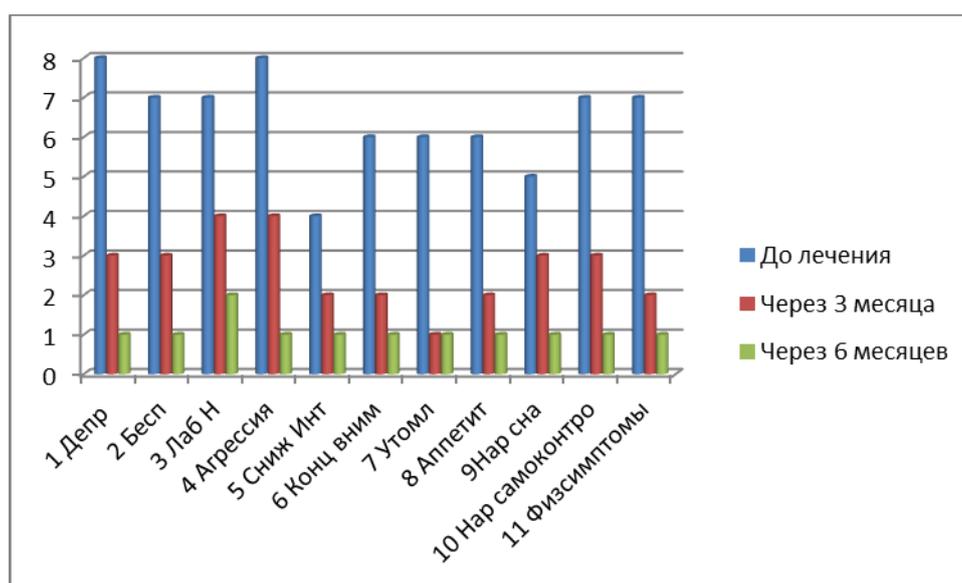


Рис. 1. Динамика симптомов ПМДР на фоне приема микродозированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон ($p < 0,05$)

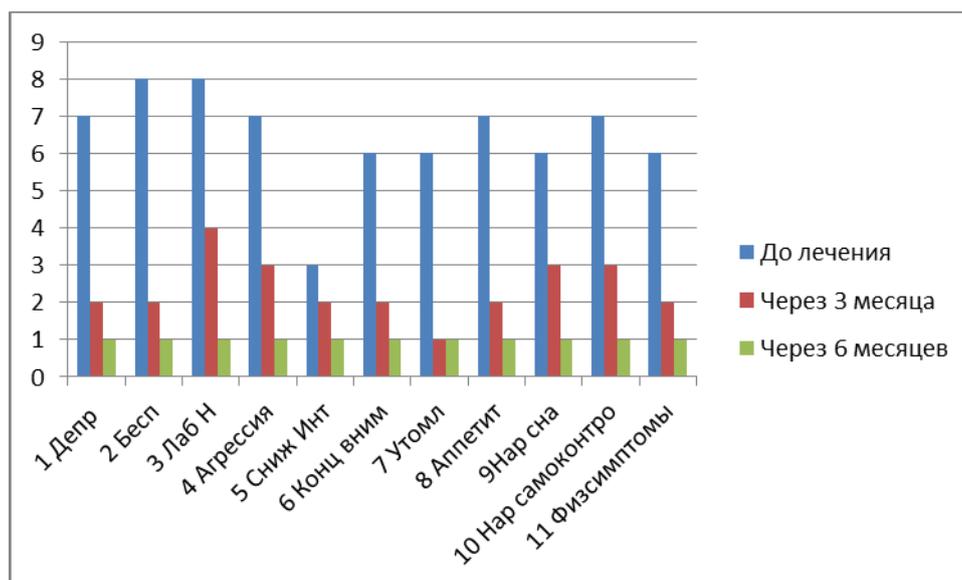


Рис. 2. Динамика симптомов ПМДР на фоне приема селективного ингибитора обратного захвата серотонина (флуоксетин 20 мг 1 раз в 3 дня) ($p < 0,05$)

В ходе терапии также фиксировались побочные эффекты. Пациентки I группы в первые два месяца жаловались на масталгию, которая через 3 мес. исчезала. У трех пациенток II группы в первый месяц приема СИОЗС отмечалась головная боль, купируемая приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

Заключение. Поскольку динамика основных проявлений ПМС/ПМДР соответствует классической схеме развития психоматоза от функциональной стадии к органической, адекватная коррекция данного синдрома, прежде всего психопатологических нарушений, способна предотвращать разви-

тие и прогрессирование таких заболеваний, как климактерический синдром, артериальная гипертензия, метаболический синдром. Прием орального контрацептива, содержащего дроспиренон, в режиме 24/4 поддерживает стабильный гормональный фон, подавляет овуляцию, нормализует психоэмоциональное состояние пациенток.

Перспективным методом лечения предменструального дисфорического расстройства является назначение СИОЗС, в частности флуоксетина, в минимальной дозе и с минимальной длительностью приема, благодаря их высокой эффективности и хорошей переносимости.

Литература

1. Дубницкая Э.Б., Мазаева Н.А. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра. Вклад А.В. Снежневского в развитие учения о шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2004; 6 (2). URL: www.consilium-medicum.
2. Бардеништейн Л.М., Ершова А.В. Предменструальное дисфорическое расстройство и классификация психических нарушений в рамках МКБ-11. Психическое здоровье. 2008; 12: 59–60.
3. O'Brien P.M.S., Bäckström M.T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMMD Montreal consensus. Arch. Womens Ment. Health. 2011; 14: 13–21.
4. Hartlage S.A., Freels S., Gotman N., Yonkers K. Criteria for premenstrual dysphoric disorder: secondary analyses of relevant data sets. Arch. Gen. Psychiatry. 2012; 69: 300.
5. Прилепская В.Н., Межевветинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Т.А. Эффективность и приемлемость применения дроспиренон содержащего комбинированного орального контрацептива для терапии предменструального дисфорического расстройства. Доктор.ру. 2013; 1 (79): 48–52.

6. *Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K.* Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD001396. DOI: 10.1002/14651858.cd001396.pub3.
7. *Halbreich U., Borenstein J., Pearlstein T.* The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28: 3: 1–23.
8. *Rapkin A.J., Lewis E.I.* Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Womens Health (Lond. Engl.)*. 2013; 9 (6): 537–556. DOI: 10.2217/whe.13.62.PMID 24161307.
9. *Жуляева Т.В.* Предменструальные расстройства настроения: этиология, патогенез, диагностика и лечение (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2015; 21 (4): 76–85.
10. *Zachar P., Kendler K.S.* A diagnostic and statistical manual of mental disorders history of premenstrual dysphoric disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2014; 202 (4): 346–352. DOI: 10.1097/nmd.0000000000000128.
11. *Кузнецова И.В., Коновалов В.А.* Современная терапия предменструального синдрома (обзор литературы). *Гинекология.* 2013; 3: 20–25.
12. *Rapkin A.J., Winer S.A.* Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009; 9: 157.
13. *Bäckström T., Bixo M., Johansson M., Nyberg S., Ossewaarde L., Ragagnin G., Savic I., Strömberg J., Timby E., van Broekhoven F., van Wingen G.* Allopregnanolone and mood disorders. *Prog. Neurobiol.* 2014; 113: 88–94. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.005.
14. *Freeman E.W., Sammel M.D., Rinaudo P.J., Sheng L.* Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103: 960.
15. *Линева О.И., Спиридонова Н.В., Филиппова Т.Ю.* Континуум женского здоровья – период перименопаузы. Самара: ООО «Офорт»; 2009. 250.
16. *Verma R.K., Chellappan D.K., Pandey A.K.* Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2014; 25 (4). DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0072.
17. *Дикевич Е.А.* Некоторые вопросы коррекции психоэмоциональных расстройств, связанных с климаксом. *Русский медицинский журнал.* 2007; 15 (28).
18. *Olie J.P., Costa e Silva, Macher J.P.* Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression. London: Science Press; 2004.
19. *Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K.* Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD001396.

PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER: DIAGNOSTICS AND THERAPY

M.E. Shlyapnikov¹, N.P. Portyannikova¹, O.I. Lineva², O.B. Neganova¹

¹Medical University "Reavis", Samara, Russia;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

e-mail: shme@samtel.ru

The objective of the paper is to evaluate the efficacy of ultra-low dose oral contraceptive containing drospirenone and a selective serotonin reuptake inhibitor in the therapy of premenstrual dysphoric disorder.

Materials and Methods. The study included 43 women with premenstrual dysphoric disorder who were divided into 2 groups: Group 1 (n=22) included women who needed contraception and took an ultra-low dose of oral contraceptive containing drospirenone. Group 2 (n=21) included patients who took 20 mg of fluoxetine in the morning (once every 3 days). Effectiveness of treatment was evaluated with statistical processing of the questionnaires before the therapy, in 3 and in 6 months after treatment onset.

Results. In 6 months after therapy onset, the condition of patients improved. However, Group 1 demonstrated the following main symptoms: depression (5 patients/22.7 %), aggression (5 patients/22.7 %), anxiety (4 patients/18.2 %), self-control disorder (4 patients/18.2 %) (p<0.05). In Group 2 the authors observed the following symptoms: anxiety (4 women/19.0 %), mood swings (4 women/19.0 %), self-control disorder (4 women/19.0 %), increased appetite (4 women/19.0 %) (p<0.05).

Conclusion. The study proved the efficacy and safety of an ultra-low dose combined oral contraceptive containing drospirenone and a selective serotonin reuptake inhibitor for the treatment of premenstrual dysphoric disorder in women of late reproductive age. Side effects were relatively rare, short-term, and, as a rule, did not require additional correction.

Keywords: *premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, psychoemotional disorders, ultra-low dose combined oral contraceptive containing drospirenone, selective serotonin reuptake inhibitor.*

References

1. Dubnitskaya E.B., Mazaeva N.A. Shizofreniya i rasstroystva shizofrenicheskogo spektra. Vklad A.V. Snezhnevskogo v razvitie ucheniya o shizofrenii [Schizophrenia and schizophrenic disorders. A.V. Snezhnevsky's contribution to the development of schizophrenia doctrine]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2004; 6 (2). Available at: www.consilium-medicum (in Russian).
2. Bardenshteyn L.M., Ershova A.V. Predmenstrual'noe disforicheskoe rasstroystvo i klassifikatsiya psikhicheskikh narusheniy v ramkakh MKB-11 [Premenstrual dysphoric disorder and classification of mental disorders according to ICD-11]. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2008; 12: 59–60 (in Russian).
3. O'Brien P.M.S., Bäckström M.T., Brown C., Dennerstein L., Endicott J. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMO Montreal consensus. *Arch Womens Ment. Health*. 2011; 14: 13–21.
4. Hartlage S.A., Freels S., Gotman N., Yonkers K. Criteria for premenstrual dysphoric disorder: secondary analyses of relevant data sets. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012; 69: 300.
5. Prilepskaya V.N., Mezhevetinova E.A., Sasunova R.A., Ivanova T.A. Effektivnost' i priemlost' primeniya drospirenon sodержashchego kombinirovannogo oral'nogo kontratseptiva dlya terapii predmenstrual'nogo disforicheskogo rasstroystva [Efficacy and acceptance of drospirenone-containing COC for treating premenstrual dysphoric disorder]. *Doktor.ru*. 2013; 1 (79): 48–52. (in Russian).
6. Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD001396. DOI: 10.1002/14651858.cd001396.pub3.
7. Halbreich U., Borenstein J., Pearlstein T. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 3: 1–23.
8. Rapkin A.J., Lewis E.I. Treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Womens Health (Lond. Engl.)*. 2013; 9 (6): 537–556. DOI: 10.2217/whe.13.62.PMID 24161307.
9. Zhilyaeva T.V. Predmenstrual'nye rasstroystva nastroeniya: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie (obzor literatury) [Premenstrual mood disorders: pathogenesis, diagnostic criteria and treatment (a review)]. *Problemy reproduksii*. 2015; 21 (4): 76–85 (in Russian).
10. Zachar P., Kendler K.S. A diagnostic and statistical manual of mental disorders history of premenstrual dysphoric disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2014; 202 (4): 346–352. DOI: 10.1097/nmd.000000000000128.
11. Kuznetsova I.V., Konovalov V.A. Sovremennaya terapiya predmenstrual'nogo sindroma (obzor literatury) [Modern treatment of premenstrual syndrome (review)]. *Ginekologiya*. 2013; 3: 20–25 (in Russian).
12. Rapkin A.J., Winer S.A. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev. Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009; 9: 157.
13. Bäckström T., Bixo M., Johansson M., Nyberg S., Ossewaarde L., Ragagnin G., Savic I., Strömberg J., Timby E., van Broekhoven F., van Wingen G. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog. Neurobiol.* 2014; 113: 88–94. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.005.
14. Freeman E.W., Sammel M.D., Rinaudo P.J., Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103: 960.
15. Lineva O.I., Spiridonova N.V., Filippova T.Yu. *Kontinuum zhenskogo zdorov'ya – period peri- i postmenpauzy* [Women's health during peri- and postmenopause]. Samara: OOO «Ofort»; 2009. 250 (in Russian).
16. Verma R.K., Chellappan D.K., Pandey A.K. Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2014; 25 (4). DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0072.

17. Dikevich E.A. Nekotorye voprosy korrektsii psikhoemotsional'nykh rasstroystv, svyazannykh s klimak-som [Correction of psychoemotional disorders associated with menopause]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 15 (28) (in Russian).
18. Olie J.P., Costa e Silva, Macher J.P. Neuroplasticity. *A new approach to the pathophysiology of depression*. London: Science Press; 2004.
19. Marjoribanks J., Brown J., O'Brien P.M., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD001396.

УДК 618.19-003.269

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17216

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Р.М. Шабаев¹, П.М. Староконь², С.А. Ходырев¹, В.И. Лисянский¹

¹Военно-медицинская организация, г. Голицыно, Россия;

²Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ, г. Москва, Россия

e-mail:kampramis@mail.ru

Цель – изучить качество жизни (КЖ) пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведено клиническое исследование КЖ пациенток, перенесших оперативное лечение по поводу фиброзно-кистозной мастопатии. Первая (основная) группа состояла из 62 пациенток: 29 чел. выполнялась лазерная вапоризация кист молочных желез под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), 33 пациенткам выполнялось склерозирование кист молочных желез 1 % раствором «Фибро-вейн» под контролем УЗИ. Вторую группу сравнения составили 20 пациенток, оперированных с помощью общепринятого перiareолярного хирургического доступа. Третья группа сравнения состояла из 15 здоровых женщин. Для оценки показателей КЖ нами было проведено анкетирование пациенток с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 через 12 мес. после операции.

Результаты. КЖ пациенток, которым было выполнено оперативное лечение с помощью перiareолярного доступа, ниже по всем показателям, чем у пациенток, которым проводились малоинвазивные оперативные вмешательства. Невысокие баллы социального функционирования у пациенток группы сравнения № 2 по сравнению с основной группой и группой сравнения № 3 свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением эмоционального состояния. Низкие показатели психического здоровья свидетельствуют о наличии депрессивных и тревожных переживаний, психическом неблагополучии. Выводы. Лечение фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием кистозного компонента должно быть преимущественно малоинвазивным. Применение малоинвазивных технологий позволит улучшить качество жизни женщин, уменьшить инвазивность хирургических операций, избавит от риска тяжелых послеоперационных осложнений, рецидива заболевания, уменьшит риск озлокачествления. Применение малоинвазивных технологий в лечении фиброзно-кистозной мастопатии в условиях даже дневного стационара и поликлинического звена позволяет в конечном итоге восстановить функцию органа, купировать клинические проявления и повысить КЖ.

Ключевые слова: качество жизни, фиброзно-кистозная мастопатия, малоинвазивные технологии.

Введение. В настоящее время во всем мире наблюдается рост распространения рака молочной железы [1–3] и предраковых доброкачественных заболеваний молочных желез, в т.ч. диффузной фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) [4, 5].

Актуальность проблемы определяется прежде всего тем, что ранее ФКМ являлась болезнью женщин зрелого возраста. Сейчас она значительно омолодилась и встречается даже в подростковом периоде [6]. Известно, что рак молочной железы (МЖ) развивается в

3–5 раз чаще на фоне доброкачественных образований МЖ [7, 8]. В Российской Федерации наблюдается ежегодный рост заболеваемости раком молочной железы на 3,6–16,8 %, определяется тенденция к росту доброкачественных заболеваний молочных желез, выявленных у 75–80 % женщин репродуктивного возраста [8]. Снижение заболеваемости дисгормональной дисплазией МЖ – путь к снижению частоты рака МЖ, лидера онкологической заболеваемости и смертности пациенток [9, 10]. Мастопатия с клиническими

проявлениями оценивается как заболевание молочных желез, влекущее за собой снижение качества жизни (КЖ). Исследование качества жизни пациенток с раком молочных желез и фиброзно-кистозной мастопатией является одним из важных аспектов лечения, напрямую влияющим на уровень психоэмоционального состояния больной [11–15].

Цель исследования. Изучить качество жизни пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией в отдаленном послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В основу данной работы легли наблюдения за 97 женщинами. Все пациентки (за исключением 15 здоровых женщин контрольной группы) подбирались на основании результатов клинического, эхографического и маммографического обследований, позволивших установить диагноз «фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) с преобладанием кистозного компонента». У исследуемых пациенток был сохранен менструальный цикл. Все женщины были обследованы до и после окончания лечения по следующему алгоритму: визуальный осмотр и пальпация молочных желез с последующей оценкой клинической симптоматики; анализ анамнестических данных; маммографическое исследование; ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ с измерением размера кистозных образований. После операции на 3, 6, 12-м мес. проводились контрольные осмотры, пальпации МЖ с оценкой клинической симптоматики и контрольными УЗИ. До окончания исследования под наблюдением находилось 97 пациенток; 7 пациенток выбыли из нашего наблюдения, так как не явились на этапный осмотр врача. Все обследования проводились в первой половине менструального цикла.

Проведено клиническое исследование качества жизни больных, перенесших оперативное лечение. Первая (основная) группа состояла из 62 пациенток: 29 пациенткам выполнялась лазерная вапоризация кист МЖ под контролем УЗИ, 33 чел. проводилось склерозирование кист молочных желез 1 % раствором «Фибро-вейн» также под контролем УЗИ.

Во вторую группу сравнения вошли 20 пациенток, которым выполнялось опера-

тивное лечение с помощью общепринятого периареолярного доступа.

Третью группу сравнения составили 15 женщин без патологии МЖ (группа контроля).

Не ранее чем через 12 мес. после выполненного оперативного лечения нами было проведено обследование по опросникам.

Методика оценки КЖ учитывает не только физическую составляющую здоровья, но и социальное функционирование. В целях изучения КЖ нами было проведено анкетирование пациенток с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 (ShortForm).

В настоящее время опросник SF-36 считается золотым стандартом общих методик оценки качества жизни, так как прошел культурную и языковую адаптацию, доказана его надежность, чувствительность и валидность [16].

Опросник SF-36 содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий качества жизни [16]. Количественно оценивали следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок.

2. Роль физическое функционирование (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную деятельность.

3. Интенсивность боли (Bodily Pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения.

5. Жизнеспособность или жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, наоборот, обессиленным.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность.

7. Эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE) предполагает оценку

степени, в которой состояние мешает выполнению работы.

8. Психологическое здоровье (Mental Health – МН) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги.

Все шкалы опросника объединены в 2 суммарных измерения – физический компонент здоровья (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы) [16].

Результаты и обсуждение. Анализ анамнестических данных показал, что средний возраст исследуемых пациенток составил 42 года. У 27 (27,8 %) женщин наблюдалась онкологическая наследственность: у ближайших родственников в анамнезе имелся рак

МЖ или рак женских половых органов. У 28 (28,9 %) пациенток в анамнезе были искусственные аборты. У 63 (64,9 %) женщин зафиксированы перенесенные ранее гинекологические заболевания, среди которых наиболее часто встречались эрозии шейки матки (33 (34,0 %) чел.). У 24 (24,7 %) женщин выявлены хронические воспалительные процессы придатков. Отмечена высокая частота встречаемости гиперпластических процессов гениталий у женщин данной возрастной группы; первое место занимала миома матки, которая наблюдалась у 37 (38,1 %) больных (табл. 1).

Таблица 1

Анамнестические данные пациенток

Показатель	Значение
Всего пациенток	97 чел.
Средний возраст	42 года
Отягощенный родственный анамнез (рак молочных желез)	8 чел. (8,2 %)
Отягощенный родственный анамнез (рак женских половых органов)	19 чел. (19,6 %)
Искусственные аборты (в анамнезе)	28 чел. (28,9 %)
Перенесенные гинекологические заболевания в анамнезе	63 чел. (64,9 %)
Миома матки	37 чел. (38,1 %)

Таким образом, ФКМ образуется чаще всего на преморбидном фоне. На организм женщины оказывает влияние целый ряд факторов, которые способствуют появлению патологических процессов в МЖ: гинекологические заболевания, наследственная предрасположенность, аборты. Полученные нами данные доказывают неправильность изолированного рассмотрения заболеваний МЖ и необходимость объединения в единую систему принципов обследования, лечения женщин с заболеваниями органов репродуктивной системы.

У большинства пациенток лечение по поводу ФКМ не проводилось; 18 (18,6 %) женщин получали ранее консервативное ле-

чение, однако оно не было систематическим (не более 2–4 мес., с кратковременным эффектом).

До лечения различные психоэмоциональные расстройства наблюдались у всех женщин. Хирургическое вмешательство оказало положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациенток, что выразилось в повышении активности, улучшении настроения, исчезновении чувства тревоги, нормализации сна. Все вышеназванные лечебные эффекты были статистически значимыми и доказаны с помощью теста SF-36 (заполнение анкет проводилось перед началом лечения и через 12 мес. (рис. 1)).

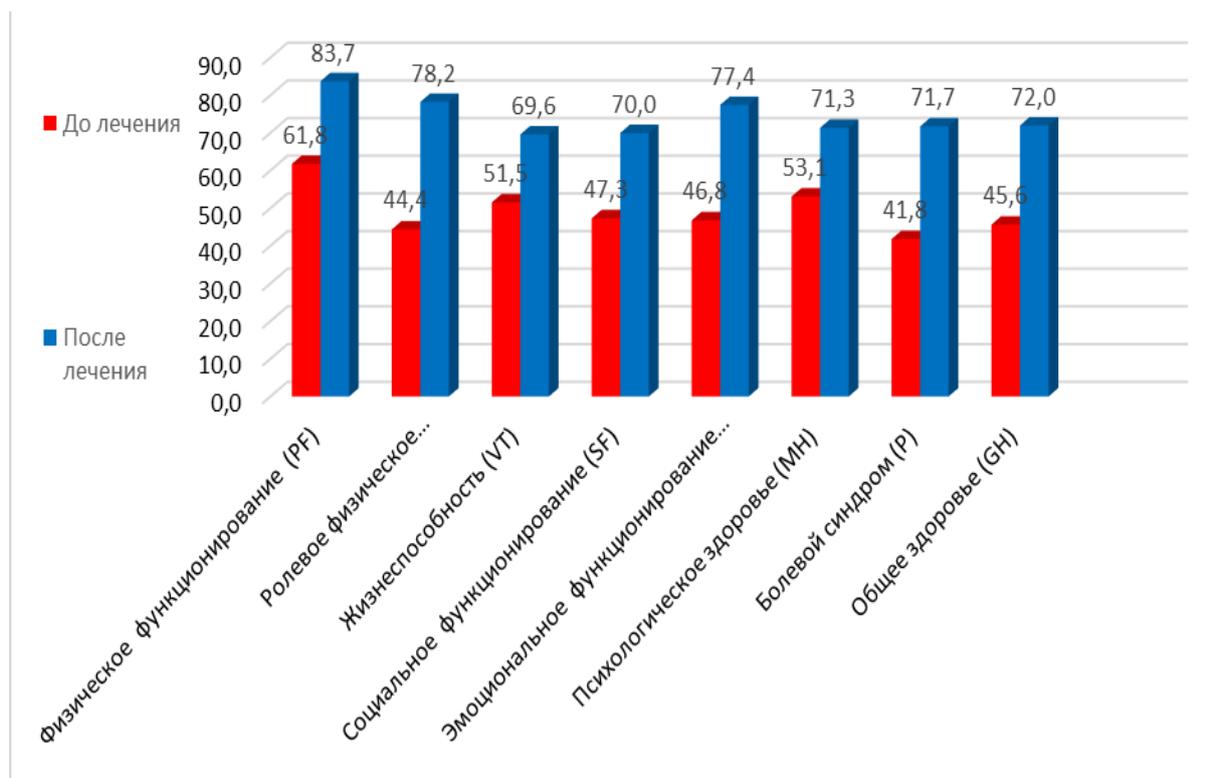


Рис. 1. Качество жизни пациенток до и после лечения

В результате исследования также выявлено, что кисты МЖ малого размера (менее 2 см) практически не имеют клинической симптоматики.

Все женщины, которым проводилось лечение кист МЖ малоинвазивным способом, смогли приступить к работе на следующий день, без оформления больничного листа, что является немаловажным преимуществом.

У 9 (45,1 %) женщин через год после хирургического лечения с помощью периареолярного доступа отмечались косметические недостатки в виде рубца периареолярной области, незначительного дефекта оперированной молочной железы, что сказывалось на результатах опроса по качеству жизни.

Данные о КЖ, полученные через год после выполнения операций, представлены в табл. 2.

Качество жизни пациенток, которым выполнялось лечение с помощью периареолярного (классического, открытого) доступа, по всем показателям уступало качеству жизни пациенток, которым проводились оперативные вмешательства малоинвазивными методиками (лазерная вапоризация и склерозиро-

вание кист молочных желез под УЗ-навигацией).

Невысокие баллы социального функционирования у пациенток группы сравнения № 2, по сравнению с основной группой и группой сравнения № 3, отражают значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения, связанные с изменением эмоционального состояния в худшую сторону. Невысокие показатели психического здоровья указывают на присутствие тревожных, депрессивных переживаний, психическое неблагополучие.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что наиболее низкие показатели качества жизни получены в группе № 2, тогда как основная группа наиболее близка к результатам контрольной группы (без патологии молочных желез) – группе сравнения № 3. Исходя из этого можно констатировать, что применение малоинвазивных методик в лечении ФКМ наносит меньший вред психоэмоциональному состоянию, качеству жизни женщин, нежели классическая, открытая операция.

Таблица 2

**Показатели качества жизни пациентов по данным теста SF-36
через год после оперативного лечения**

Шкалы теста SF-36	Основная группа	Группа сравнения № 2	Группа сравнения № 3 (норма)
Физическое функционирование (PF)	83,709	67,75	96
	p>0,05		
Ролевое физическое функционирование (RP)	78,225	68,75	91,666
	p>0,05		
Жизнеспособность (VT)	69,596	49	76
	p>0,05		
Социальное функционирование (SF)	69,959	51,875	87,5
	p<0,05		
Эмоциональное функционирование (RE)	77,420	63,336	93,334
	p<0,05		
Психологическое здоровье (MH)	71,338	51,4	78,933
	p<0,05		
Болевой синдром (P)	71,709	49,55	87,466
	p>0,05		
Общее здоровье (GH)	71,967	55,3	77,333
	p>0,05		

Заключение. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что лечение ФКБ молочных желез с преобладанием кистозного компонента должно быть преимущественно малоинвазивным, а выбор методик должен осуществляться индивидуально.

Применение малоинвазивных технологий позволит улучшить качество жизни женщин, снизить инвазивность хирургических операций, риск озлокачествления, а также избавит от риска тяжелых послеоперационных осложнений, рецидива заболевания.

Применение малоинвазивных технологий в лечении ФКБ молочных желез в условиях даже дневного стационара и поликлинического звена позволяет выполнять быстрое и радикальное лечение с помощью малоинвазивного доступа, что в конечном итоге приводит к улучшению функции МЖ, купированию клинических проявлений мастопатии и повышению КЖ данной категории пациенток.

Литература

1. Ströbele L., Kantelhardt E.J., Traoré Millogo T.F.D., Sarigda M., Wacker J., Grosse Frie K. Prevalence of breast-related symptoms, health care seeking behaviour and diagnostic needs among women in Burkina Faso. BMC Public Health. 2018; 18: 447–452.
2. Chen S.Q., Liu J.E., Zhang Z.X., Li Z. Self-acceptance and associated factors among Chinese women with breast cancer. J. Clin. Nurs. 2017; 10: 1111–1119.
3. Cipora E., Konieczny M., Sobieszczanski J. Acceptance of illness by women with breast cancer. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2018; 25 (1): 167–171. DOI: 10.26444/aaem.75876.

4. Каприн А.Д., Рожков Н.И. Доброкачественные заболевания молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 272.
5. Luczyk M., Pietraszek A., Luczyk R., Stanislawek A., Szadowska-Szlachetka Z., Charzyńska-Gula M. Akceptacja choroby w grupie kobiet leczonych chirurgicznie z powodu nowotworu piersi (Illness acceptance among women who have undergone surgical treatment for a breast neoplasm). J. Edu. Health and Sport. 2015; 5 (9): 569–575.
6. Belmajdoub M., Jayi S. Cystic fibroadenoma detected incidentally in a patient with postpartum infectious mastitis. The Pan African Medical Journal. 2017; 28: 148–152. DOI: 10.11604/pamj.13491.
7. Kong Q., Mondschein S., Pereira A. Effectiveness of breast cancer screening policies in countries with medium-low incidence rates. Europe PNC Revista de Saude Publica. 2018; 52: 7–11.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность). М.; 2016. 250.
9. Сотникова Л.С. Мастопатия. Новые аспекты в лечении. Томск; 2011. 148.
10. Сухарева Е.А., Егорова А.Г., А.Н. Сомов. Характеристика онкоэпидемиологических факторов риска заболеваний молочных желез. Медицинский альманах. 2017; 6 (51): 94–98.
11. Чернявский А.А., Кочуева М.В. Мастопатии: учебно-методическое пособие. 4-е изд. Нижний Новгород; 2017. 52.
12. Mermer G., Nazli A., Ceber E., Mermer G. Social perceptions of breast cancer by women still undergoing or having completed therapy: a qualitative study. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2016; 17 (2): 503–510.
13. Wojtyna E., Życińska J., Stawiarska P. The influence of cognitivebehaviour therapy on quality of life and self-esteem in women suffering from breast cancer. Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2007; 12 (2): 109–117.
14. Gall T.L., Bilodeau C. «Why me?» – women’s use of spiritual causal attributions in making sense of breast cancer. Psychol. Health. 2017; 32: 709–727. DOI: 10.1080/08870446.1293270.
15. Buki L.P., Reich M., Lehardy E.N. «Our organs have a purpose»: body image acceptance in Latina breast cancer survivors. Psycho-Oncology. 2017; 25: 1337–1342. DOI: 10.1002/pon.4270.
16. Староконь П.М., Шапкина М.К. Исследование качества жизни у больных с абдоминальными спайками: учебно-методическое пособие. Саратов: СарВМедИ; 2008. 80.

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH FIBROCYSTIC MASTOPATHY DURING A LONG-TERM POST-OPERATIONAL PERIOD

R.M. Shabaev¹, P.M. Starokon², S.A. Khodyrev¹, V.I. Lisyanskiy¹

¹Military Medical Organization, Golitsyno, Russia;

²Branch of S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, Moscow, Russia

e-mail:kampramis@mail.ru

The purpose of the paper is to study the quality of life (QoL) in patients with fibrocystic mastopathy during a long-term postoperative period.

Materials and Methods. The authors carried out a clinical investigation of QoL in patients who underwent operative treatment for fibrocystic mastopathy. Group 1 consisted of 62 patients. Twenty-nine women underwent laser vaporization of the mammary gland cysts controlled by ultrasound, and 33 women underwent sclerotherapy of mammary gland cysts with 1 % Fibro vein solution, also controlled by ultrasound. The conventional periareolar surgical approach was used in Group 2 (20 patients). Group 3 consisted of 15 healthy women. The Russian version of the SF-36 questionnaire was used to interview all the women 12 months after operation in order to assess their QoL.

Results. QoLs in patients, who underwent periareolar operative treatment, were lower, by every measure, than in patients who underwent minimally invasive surgery. Low scores of social functioning in Group 2 in comparison with Group 1 and Group 3 indicated a significant limit of social contacts, and decrease in communication level due to deterioration of the emotional state. Low indicators of mental health denoted depression and anxiety, mental ill-being.

Conclusion. Treatment of fibrocystic mastopathy with cystic component predominance should be minimally invasive. The use of minimally invasive technologies will improve the QoL in women, reduce surgery invasiveness, relieve the risk of severe postoperative complications, disease recurrence, and reduce the malignancy risk. Minimally invasive technologies in fibrocystic mastopathy even in the day patient department and outpatient hospital allow physicians ultimately to restore the organ function, to curtail clinical manifestations and to increase QoL.

Keywords: quality of life, fibrocystic mastopathy, minimally invasive technologies.

References

1. Ströbele L., Kantelhardt E.J., Traoré Millogo T.F.D., Sarigda M., Wacker J., Grosse Frie K. Prevalence of breast-related symptoms, health care seeking behaviour and diagnostic needs among women in Burkina Faso. *BMC Public Health*. 2018; 18: 447–452.
2. Chen S.Q., Liu J.E., Zhang Z.X., Li Z. Self-acceptance and associated factors among Chinese women with breast cancer. *J. Clin. Nurs*. 2017; 10: 1111–1119.
3. Cipora E., Konieczny M., Sobieszcański J. Acceptance of illness by women with breast cancer. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018; 25 (1): 167–171. DOI: 10.26444/aaem.75876.
4. Kaprin A.D., Rozhkov N.I. *Dobrokachestvennyye zabolevaniya molochnoy zhelezy* [Benign breast diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 272 (in Russian).
5. Łuczyk M., Pietraszek A., Łuczyk R., Stanisławek A., Szadowska-Szlachetka Z., Charzyńska-Gula M. Akceptacja choroby w grupie kobiet leczonych chirurgicznie z powodu nowotworu piersi (Illness acceptance among women who have undergone surgical treatment for a breast neoplasm). *J. Edu. Health and Sport*. 2015; 5 (9): 569–575.
6. Belmajdoub M., Jayi S. Cystic fibroadenoma detected incidentally in a patient with postpartum infectious mastitis. *The Pan African Medical Journal*. 2017; 28: 148–152. DOI: 10.11604/pamj.13491.
7. Kong Q., Mondschein S., Pereira A. Effectiveness of breast cancer screening policies in countries with medium-low incidence rates. *Europe PNC Revista de Saude Publica*. 2018; 52: 7–11.
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 g. (zabolevaemost' i smernost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (Morbidity and mortality)]. Moscow; 2016. 250 (in Russian).
9. Sotnikova L.S. *Mastopatiya. Novye aspekty v lechenii* [Mastopathy. New aspects in treatment]. Tomsk; 2011. 148 (in Russian).
10. Sukhareva E.A., Egorova A.G., Somov A.N. Kharakteristika onkoepidemiologicheskikh faktorov riska zabolevaniy molochnykh zhelez [Characteristics of oncological and epidemiological risk factors of mastopathies]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017; 6 (51): 94–98 (in Russian).
11. Chernyavskiy A.A., Kochueva M.V. *Mastopatii: uchebno-metodicheskoe posobie* [Mastopathy: Guidance manual]. 4-e izd. Nizhniy Novgorod; 2017. 52 (in Russian).
12. Mermer G., Nazli A., Ceber E., Mermer G. Social perceptions of breast cancer by women still undergoing or having completed therapy: a qualitative study. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2016; 17 (2): 503–510.
13. Wojtyna E., Życińska J., Stawiarska P. The influence of cognitivebehaviour therapy on quality of life and self-esteem in women suffering from breast cancer. *Rep. Pract. Oncol. Radiother*. 2007; 12 (2): 109–117.
14. Gall T.L., Bilodeau C. «Why me?» – women's use of spiritual causal attributions in making sense of breast cancer. *Psychol. Health*. 2017; 32: 709–727. DOI: 10.1080/08870446.1293270.
15. Buki L.P., Reich M., Lehardy E.N. «Our organs have a purpose»: body image acceptance in Latina breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2017; 25: 1337–1342. DOI: 10.1002/pon.4270.
16. Starokon' P.M., Shashkina M.K. *Issledovanie kachestva zhizni u bol'nykh s abdominal'nymi spykami: uchebno-metodicheskoe posobie* [Investigation of the quality of life in patients with abdominal spikes: Guidance manual]. Saratov: SarVMedI; 2008. 80 (in Russian).

УДК 618.146:618.19:616-006.04
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17217

СКРИНИНГ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В.Е. Радзинский¹, И.П. Аминодова², Д.С. Крючко²

¹ГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

²АНО «Медицинский центр «Белая роза», г. Иваново, Россия

e-mail: aminodovsi@mail.ru

Актуальность проблемы скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) обусловлена высокими показателями заболеваемости, тенденцией к «омоложению», неудовлетворительными результатами терапии. В России показатели активного выявления ОЗРО, диагностики в преинвазивной и ранней стадиях остаются низкими, оказывая неблагоприятное влияние на качество и продолжительность жизни пациентки и ее репродуктивную функцию.

Цель исследования. На основании анализа литературных источников установить причины неэффективности скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов.

Результаты. Библиографический анализ современных принципов и методов скрининга показал, что основными причинами неудовлетворительных показателей скрининга и ранней диагностики ОЗРО следует считать низкие показатели скринингового охвата, противоречивость законодательной базы, несогласованность времени начала, окончания обследования и скринингового интервала, отсутствие единой информационной базы с возможностью фиксации и архивирования результатов обследования, нарушение логистики обмена данными проведенных исследований, выраженный диссонанс диагностических возможностей в различных регионах, отсутствие комплексного подхода и единой программы скрининга в масштабах страны.

Выводы. Одним из возможных вариантов решения существующей проблемы может стать выполнение комплексного диагностического обследования с одновременной оценкой состояния всех органов репродуктивной системы, включая молочные железы, с целью своевременного выявления ОЗРО с формированием групп риска опухолевой патологии и коррекцией тактики ведения.

Ключевые слова: скрининг, рак молочной железы, рак шейки матки, опухолевые заболевания репродуктивных органов.

Введение. Повышение уровня онкологической заболеваемости, регистрирующееся во всем мире на протяжении последних 10 лет, увеличение числа опухолевых заболеваний репродуктивных органов (ОЗРО) у женщин детородного возраста, недостаточная эффективность терапии, низкие показатели выявления опухолей на ранних стадиях обуславливают необходимость внедрения широкомасштабных скрининговых программ, способных обеспечить своевременную диагностику заболевания, в идеале – на стадии предрака, и снижение показателей смертности. Эффективность лечения при злокачественных новообразованиях (ЗНО) определяется рядом факторов, ведущим из которых является стадия, на которой диагностирован опухолевый про-

цесс. Доказано, что своевременное выявление и коррекция факторов риска способны предотвратить прогрессию канцерогенеза, снизить показатели смертности и повысить эффективность лечения [1–3].

Научные исследования последних десятилетий установили основные тенденции онкологической заболеваемости, убедительно доказав роль ВПЧ-инфицирования в генезе рака шейки матки, влагалища и вульвы, влияние генетических детерминант на возникновение рака молочной железы, взаимосвязь болезней цивилизации с опухолевой прогрессией [4–7].

Однако, несмотря на активное изучение проблемы, до настоящего времени ситуация со своевременным выявлением раковых за-

болеваний остается неудовлетворительной. В России показатели выявления ОЗРО в преинвазивной и ранней стадиях составляют 28,6 %, а основная часть больных обращается с развернутой клинической картиной, результатом чего являются высокие показатели одногодичной летальности, особенно при раке шейки матки [8, 9]. ОЗРО не только оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациентки, но и в силу того, что в 20–40 % случаев диагностируются у женщин фертильного возраста, неблагоприятно отражаются на репродуктивной функции [10–13].

Цель исследования. На основании анализа литературных источников установить причины неэффективности скрининга опухолевых заболеваний репродуктивных органов.

Результаты и обсуждение. После распада Советского Союза, успешно разработавшего и внедрившего программу профилактической медицины, система превенции опухолей оказалась утраченной. Результатом стала сегодняшняя ситуация, когда 26,3 % опухолей, в т.ч. визуально определяемых, диагностируется на 3–4 стадиях, следствием чего становится высокая стоимость и малая эффективность терапии [9, 14, 15].

Все исследователи отмечают недопустимо низкий охват населения в России скрининговыми программами [1, 8, 16]. Зарубежными исследованиями, проведенными на протяжении 20–21 вв., убедительно доказано, что основополагающим принципом эффективного скрининга является охват населения не менее 80–90 % [17–20]. В нашей стране до сих пор основой выявления ОЗРО остается оппортунистический скрининг среди пациенток, обратившихся за медицинской помощью. И хотя за последние несколько лет удалось добиться повышения скринингового охвата в целом по стране до 40 %, в отдельных регионах данный показатель активного выявления не достигает 20 % [14, 19]. Таким образом, можно говорить о том, что скрининга как такового нет.

Внедрение масштабных скрининговых программ в отдельных регионах нашей страны позволило изменить сложившуюся ситуацию по отдельным нозологиям [12, 14, 20, 21]. Достаточно полно изучена эпидемиология рака шейки матки по отдельным регионам

Российской Федерации, однако в целом за последние 10 лет в России ситуация не улучшилась [1, 8, 9].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «скрининг, являющийся первым этапом диспансеризации, подразумевает под собой обследование практически здоровых людей, не имеющих никаких жалоб, и направлен на выявление бессимптомного рака или предшествующих состояний». Отмечено, что даже неэффективный скрининг может повышать выявляемость и выживаемость, но в то же время приводит к гипердиагностике [19, 22, 23]. Подобное «просеивание» позволяет диагностировать фоновые заболевания и корректируемые факторы риска, такие как ожирение, метаболический синдром, пролапс стенок влагалища, хронические воспалительные процессы [24–27]. Ранняя диагностика ориентирована на людей с уже имеющимися симптомами и признаками, характерными для онкозаболеваний. Данные пациенты также попадают в скрининговые программы, но не потому, что это целевая аудитория, а в силу того, что приходят на обследование, уже имея болезнь. У этого контингента выполнение обязательных скрининговых исследований необходимо дополнять диагностическими процедурами, объем которых по настоящее время также не разработан.

Доказано, что проведение скрининговых мероприятий эффективно при двух визуальных формах ОЗРО: рак шейки матки (РШМ) и рак молочной железы (РМЖ). Большинство исследователей полагают, что для эффективной диагностики рака необходимо сочетание всего двух компонентов: массовый охват населения и высокотехнологичные методы скрининга с надежной доказательной базой эффективности [19, 28]. В качестве примера успешной превенции рака можно рассматривать опыт Канады, США, Шотландии и Скандинавских стран, где внедрение четко регламентированных программ скрининга позволило добиться снижения показателей летальности от РШМ и РМЖ [2, 16, 27, 28].

Следует понимать, что невозможно предотвратить все случаи развития рака. Ни один скрининг-тест не обладает совершенной

чувствительностью, т.е. после каждого обследования сохраняется остаточный риск. Наиболее быстро прогрессирующие случаи РШМ, в частности те, которые встречаются у девушек в подростковом возрасте и у женщин от 20 до 24 лет, невозможно предотвратить посредством имеющихся на сегодняшний день скрининговых стратегий. При РМЖ часть опухолей выявляется в межскрининговый период или в первые два года после последнего раунда скрининга – так называемые интервальные случаи рака. Доля интервальных случаев широко варьирует (5–30 %); отмечено, что чем выше эффективность скрининга, тем меньше доля интервальных опухолей [2, 19, 28]. Эти опухоли чаще обнаруживаются у женщин с высокой плотностью молочной железы, при наличии в анамнезе заместительной гормональной терапии, характеризуются более высокой агрессивностью и митотическим потенциалом, имеют более неблагоприятное течение и прогноз, чем скрининговые [20, 26, 29, 30]. В течение 20–21 вв. в Европе было проведено 17 трендовых исследований, в 12 из них оценивалось влияние популяционного скрининга на снижение смертности от РМЖ. По результатам этих программ наилучшей европейской оценкой показателя снижения смертности от РМЖ считается 25–31 % для женщин, приглашенных на скрининг, и 38–48 % для тех, кто фактически принимает участие в скрининге [2, 28]. У женщин с РМЖ, выявленным в результате скрининга, диагностируются опухоли меньших размеров, реже имеются метастазы в лимфатических узлах, отмечается более низкая степень дифференцировки и положительный гормональный статус [2, 19]. Скрининговые РМЖ обладают более благоприятными клинико-патологическими характеристиками и более высокими показателями выживаемости в сравнении с симптоматическими опухолями [8, 24]. В Дании анализ результатов скрининга доказал убедительное снижение смертности, наиболее выраженное у женщин моложе 40 лет, в Великобритании более 60 % скринингового РМЖ составили рак *in situ* и инвазивный рак I стадии, что привело к существенному увеличению выживаемости [2, 19, 28].

В идеальном варианте скрининг-тесты должны эффективно выявлять женщин с предраковыми заболеваниями, имеющими высокий риск перехода в инвазивную форму рака, обеспечивая возможность предотвратить канцерогенез своевременным лечением; а интервалы между скринингом, проводимым посредством различных методов, необходимо рассчитывать так, чтобы инвазивный рак не смог развиваться до следующего обследования. По мнению ряда авторов, критерий, подтверждающий точность цервикального скрининга, – обнаружение Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 3, так как у подавляющего большинства женщин с данной патологией, не подвергшейся лечению, в последующем был диагностирован инвазивный РШМ [10, 31]. Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и цервикальной патологии выявление CIN2 не должно являться главной целью скрининга, однако указывает на необходимость начала лечения. Посредством организованного цервикального скрининга в США и странах Европы стало возможным сокращение общего уровня смертности от РШМ за счет увеличения выявления рака на преинвазивных и ранних стадиях, снижения числа инвазивного рака и повышения коэффициента выживаемости [3, 27, 32].

Важными вопросами организации скрининга являются определение скринингового возраста для женщин, включенных в программу ранней диагностики, а также расчет скринингового интервала и формирование групп риска возникновения ОЗРО. Точный возраст женщин, при котором целесообразно проведение программ скрининга РМЖ, в настоящее время не определен. В большинстве стран (Норвегия, Канада, Дания, Германия и др.) скрининговый возраст женщин составляет 50–69 лет. Однако есть страны как с более молодым возрастом начала скрининговых программ (Республика Корея – с 40 лет; Испания и Венгрия – с 45 лет), так и с более поздним возрастом окончания скрининга (Великобритания – 73 года, Франция – 74 года, Нидерланды – 75 лет) [19, 28, 34]. В США Национальный институт здоровья (The National Institutes of Health), Ассоциация исследования рака (The American Association for

Cancer Research) рекомендуют начинать скрининговую маммографию с 50 лет, а Национальный институт рака (National Cancer Institute – NCI) и Коллегия радиологов США (American Collegium of Radiologist – ACR) выступают за начало скрининговой программы у женщин старше 40 лет [28]. В рандомизированном исследовании NBSS-1 (Канада), изучавшем эффективность скрининга в возрастной группе 40–49 лет против группы женщин старше 50 лет, были показаны низкие показатели качества скрининга у молодых женщин, связанные с высокой плотностью ткани молочной железы и низкой эффективностью маммографии [28, 34–36]. В США, Канаде, Великобритании, Нидерландах и Швеции скрининговая маммография в настоящее время проводится с 47 до 73 лет каждые 2 года, а в группах риска (носительство BRCA-мутации или случаи семейного рака) – начиная с 40 лет и с использованием МРТ молочных желез. Согласно рекомендациям, полученным на основании анализа результатов гайдлайновского исследования, проведенного American Cancer Society (ACS, 2015), женщины со средним риском развития РМЖ должны проходить регулярную скрининг-маммографию начиная с 45 лет: в возрасте от 45 до 54 лет должны проходить скрининг ежегодно, в возрасте 55 лет и старше должны перейти на двухгодичный скрининг или иметь возможность продолжать скрининг ежегодно. Однако в том же документе оговаривается, что женщины должны иметь возможность начать ежегодный скрининг в возрасте от 40 до 44 лет. Проведение скрининга рекомендовано на протяжении 10 лет и более, время окончания не оговаривается [19, 20, 28].

Государственная маммографическая скрининговая программа, охватывающая всю страну, в России в настоящее время отсутствует. Возраст начала маммографического скрининга в нашей стране остается дискуссионным. Одни авторы полагают, что более низкая заболеваемость у женщин моложе 40 лет, дополнительная лучевая нагрузка в результате обследования, высокая частота необоснованных инвазивных вмешательств в случае гипердиагностики и ложноотрица-

тельные результаты, достигающие 20 % из-за более высокой плотности паренхимы молочных желез у молодых, перевешивают полученную пользу [15, 16, 19, 22]. Другие исследователи мотивируют более раннее начало скрининга увеличением заболеваемости среди пациенток моложе 40 лет и преобладанием в структуре опухолей у молодых пациенток более агрессивных гистологических форм [2, 24, 36]. Затрудняет ситуацию с определением возраста начала и окончания скрининговой маммографии и определением скринингового интервала противоречивость приказов, относящихся к обследованию молочных желез [37]. В нашей стране применение маммографии регламентировано с 35–36 лет с кратностью обследования в 35–50 лет 1 раз в 2 года, старше 50 лет – 1 раз в год для акушера-гинеколога, работающего на основании Приказа № 572н; для врачей первичного звена (терапевты, онкологи) – с 39 до 48 лет 1 раз в 3 года, с 48 до 50 лет кратность не указана, с 50 до 70 лет – 1 раз в 2 года, далее – не указано (Приказ № 869н) или с 39 лет 1 раз в 2 года без указания времени завершения (Приказ № 1011н). В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества онкомаммологов (РООМ) рекомендуемым (и желательным) возрастом начала маммографического скрининга РМЖ является 39 и более лет, интервал – 2 года вне зависимости от возраста. При клинически выявляемой патологии в молочной железе возможно проведение маммографии и в более ранние сроки, показания и кратность ее определяются коллегиально, совместно с онкологами. При наличии генетической предрасположенности (мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*) и семейного анамнеза рекомендовано начало скрининга с 25 лет либо на 10 лет ранее того возраста, при котором был выявлен РМЖ у родственниц первой линии. Помимо маммографии, рекомендуются исследования МРТ и УЗИ молочных желез [28]. Наибольшее повышение диагностической эффективности у пациенток старше 35 лет при комбинации маммографии и ультразвукового сканирования отмечено в случае плотных молочных желез [2, 19, 38]. Но в Приказе № 572н в перечень манипуляций при профи-

лактическом осмотре женщин УЗИ молочных желез не включено.

Проблема привлечения населения к медицинским осмотрам на данный момент является наиболее острой, так как многократное обследование ограниченного контингента населения не способно повлиять на показатели летальности от онкологических заболеваний в масштабах страны. Более того, некоторыми «специалистами» распространяются необоснованные сведения о повышении риска возникновения опухолей молочной железы при многократных маммографических исследованиях. В Норвегии проведено исследование по оценке новых случаев РМЖ, ассоциированных с лучевой нагрузкой в результате проведения МГ-скрининга, убедительно доказавшее: риск регулярного маммографического скрининга минимален, и доказанная польза, безусловно, превалирует [39]. В последние годы широко обсуждаются негативные последствия массового цервикального скрининга, в т.ч. с включением в схему обследования ВПЧ-тестирования [40–42]. К потенциально вредным последствиям, ассоциируемым с обнаружением предраковых изменений (CIN), относят тревожность, вызванную получением положительного результата после прохождения скрининга; психологическое давление, связанное с выявлением болезни, передающейся половым путем; дискомфорт от дополнительных диагностических и лечебных процедур; высокую вероятность возникновения осложнений [18, 21]. Вместе с тем Европейское общество медицинской онкологии считает безопасным методом исследования эксцизионную биопсию, а согласно рекомендациям American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) от 2011 г. даже у беременных женщин при подозрении на РШМ показана эксцизия [27, 32].

Нерешенной проблемой является отсутствие единого стандарта скрининговых методик. Метод пальпации молочных желез не соответствует требованиям, предъявляемым к скрининговым методикам, поскольку размер опухоли, который можно определить пальпаторно, превышает 1 см [7, 24, 28]. Сторонники самообследования и пальпаторного исследования молочных желез мотивируют скри-

нинговую целесообразность данных методов возможностью ранней и даже самостоятельной диагностики опухолевых заболеваний, однако следует понимать, что минимальный размер опухоли, которую может обнаружить женщина при самообследовании, как правило, превышает 1,5–2,0 см. Учитывая законы прогрессии опухоли и объем опухолевых клеток в образовании такого размера, скорее всего диагностика будет происходить на стадии распространенного рака (III–IV стадии) [2, 24]. Исходя из этого, Американское онкологическое общество больше не рекомендует проводить клиническое исследование груди в качестве скрининга [22].

Наиболее эффективным методом диагностики ранних форм рака молочной железы во всем мире признана маммография [2, 15, 19, 28]. Данный метод позволяет обнаруживать образования размерами до 0,1 см, своевременно решать вопрос о выполнении дополнительных методик исследования, что увеличивает процент выявляемости злокачественных опухолей на стадии *in situ*, повышает эффективность лечения и сохраняет качество жизни пролеченных пациенток. Диагностическая ценность маммографического исследования зависит от типа строения молочной железы и возраста пациентки [24, 36, 38]. Маммографическая плотность (МГП) характеризует тканевое строение МЖ при рентгеновской визуализации: соотношение эпителиального, стромального (фиброзного) и жирового компонентов. Метаанализы эпидемиологических исследований демонстрируют, что увеличение МГП, независимо от других факторов риска, достоверно повышает риск РМЖ [7, 23, 30, 36]. Высокая МГП затрудняет диагностику особенно ранних стадий РМЖ, поэтому с 2013 г. в шкале BIRADS цифровые обозначения в процентах были заменены на буквенные (типы А, В, С, Д) [34]. В США законодательным путем введено требование обязательного указания МГП в каждом заключении по рентгеновскому маммографическому исследованию. Однако в России МГП, к сожалению, пока мало используется как в оценке индивидуального риска РМЖ, так и для мониторинга пациенток из группы риска [24].

У женщин молодого возраста методом выбора высокотехнологичного скрининга следует считать ультразвуковое исследование молочных желез [19, 28], поскольку данный метод позволяет обнаруживать образования размерами менее 0,5 см, проводить дифференциальную диагностику различных очаговых образований. Ультразвуковое исследование дает возможность не только обнаружить образование в молочной железе, но и определить его ориентацию по отношению к поверхности кожи, а также оценить экзогенность, что значимо для дифференциальной диагностики доброкачественной и злокачественной патологии [2, 15, 16]. Некоторые авторы рекомендуют УЗИ в качестве дополнительного метода скрининга у женщин с высокой плотностью молочной железы, старше 40 лет, особенно при небольших размерах и высокой плотности железы [20, 38]. Однако рандомизированное исследование American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) показало, что сочетание ММГ и УЗИ, увеличивая чувствительность диагностики, повышает долю ложноположительных результатов, приводя к излишним биопсиям. Методом, способствующим уменьшению числа неоправданных биопсий, является компрессионная эластография [2, 20], позволяющая проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных изменений и визуализировать образования, не видимые в В-режиме. Метод возможен в качестве скринингового при высокой плотности молочных желез, исследовании молочной железы в период беременности и лактации, для оценки состояния молочной железы при наличии имплантатов, как метод диагностики в межскрининговый интервал. Согласно рекомендациям Американского общества врачей-радиологов (American College of Radiology – ACR) и Американского общества по клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) у пациенток высокой группы риска стандартом обследования считается комбинация ММГ и УЗИ, особенно при высокой плотности молочных желез [2, 16, 19].

В нашей стране данные методы, к сожалению, разобщены по курации: ММГ прово-

дится в поликлиниках по месту жительства, а УЗИ находится в ведении врачей женских консультаций, из-за чего собрать информацию воедино для реальной оценки клинической ситуации затруднительно. В стандарт обучения и повышения квалификации акушера-гинеколога не включены вопросы рентгенологической диагностики заболеваний молочных желез, что приводит к несоблюдению диагностических стандартов и поздней диагностике. Профилактические осмотры на базе частных медицинских учреждений, не оснащенных соответствующей аппаратурой, нередко приводят к подмене скрининговых методик другими методами. Примером может служить биоимпедансное исследование или радиотермометрия молочных желез вместо рентгеновской цифровой маммографии.

Изолированное обследование молочных желез не дает полноценной информации о прогностических рисках. Молочная железа формируется и функционирует как компонент репродуктивной системы женщины, находится под гормональным контролем, зависит от репродуктивного поведения женщины, наличия сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний [7, 24, 26]. К настоящему времени идентифицировано более 80 факторов риска рака МЖ, большинство из которых коррелируют с гинекологической патологией [7, 24, 28, 43]. Осознание этого факта послужило основанием для передачи молочных желез в зону ответственности акушеров-гинекологов. Однако наиболее ценный диагностический метод при этом остался под контролем врачей общей практики, терапевтов и рентгенологов. Отсутствие единой законодательной базы, регламентирующей проведение скрининга, несогласованность временных интервалов и перечня диагностических мероприятий, разделение зон ответственности по различным нозологическим формам приводят к несогласованности действий специалистов, а отсутствие единой информационной базы с возможностью фиксации и архивирования результатов обследования и несоблюдение логики обмена данными между ЛПУ нарушают принципы динамического диспансерного наблюдения и приводят к диагностическим ошибкам

[24, 37]. Обширная территория страны, различная экономическая и демографическая ситуация в регионах обуславливают выраженный диссонанс диагностических возможностей в различных регионах России, различия в доступности диагностических методик у пациенток крупных городов и сельской местности. Многие регионы до настоящего времени используют маммографические аппараты с фиксацией результатов исследования на рентгеновской пленке. Утрата выданного заключения нередко оказывается невозможной, не позволяя осуществить динамическое наблюдение. Зарубежными авторами подчеркивается такой стрессовый фактор, как необходимость длительного ожидания результатов маммографии. Европейские стандарты устанавливают срок в 10 дней для получения результатов маммографии и в 5 дней для дообследования [28]. В России ни один нормативный документ не предусматривает обязательной обратной связи между женской консультацией и маммографическим кабинетом и не оговаривает сроков выдачи заключения.

После исключения злокачественных новообразований женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез находятся под диспансерным наблюдением врача – акушера-гинеколога, однако тактика ведения, методы, кратность и сроки диспансерного наблюдения Приказом № 572н не определены.

Стандарты верификации диагноза при подозрении на злокачественный процесс включают обязательное гистологическое исследование, при обнаружении узлового образования в молочной железе клинические рекомендации также регламентируют выполнение биопсии. Сроки выполнения биопсии, место ее выполнения, объем и метод забора биопсийного материала в нашей стране до настоящего времени остаются дискуссионными [24]. Манипуляция относится к функциональным обязанностям рентгенолога-маммолога, а определение дальнейшей тактики вменено в обязанность маммологу-онкологу. В структуре женских консультаций таких специалистов в штатном расписании нет, а обращаться в онкологический диспансер женщины зачастую просто боятся, предпочитая длительное наблюдение.

В основу цервикального скрининга в большинстве стран положено цитологическое исследование [12, 40, 44]. Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия в 1949 г.; в 50-х гг. – в США и Китае, с начала 60-х гг. – в Японии, Финляндии, Швеции и Исландии, с начала 70-х гг. – в Германии, Бразилии и других странах. Широкомасштабный цитологический скрининг в СССР позволил снизить заболеваемость за 25 лет (с 1965 по 1989 г.) на 53,1 %; в Исландии и Финляндии за 20 лет уменьшить смертность от РШМ на 80 и 50 % соответственно, в Британской Колумбии – на 75 %, в Китае частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз и в 90-х гг. составила всего 3,3 на 100 000 женщин [1, 14, 18].

В нашей стране наиболее широко используют традиционную цитологию с окраской по методу Романовского или Лейшмана [11, 27, 31]. Ряд исследователей отмечают субъективизм традиционного цитологического исследования, являющийся принципиальным недостатком метода, низкую чувствительность в отношении предраковых заболеваний [21, 32]. Мерой преодоления принято считать широкое внедрение в практику жидкостной цитологии [12, 18], преимуществами которой являются стандартизация полученного материала, повышение адекватности полученных препаратов, минимизация человеческого фактора, возможность получения повторных препаратов для выполнения тестов на ВПЧ из имеющегося образца [27, 32]. Однако следует отметить, что согласно мнению экспертов American College of Obstetrician and Gynecology (ACOG, 2016) и American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP, 2012) чувствительность и специфичность традиционной и жидкостной цитологии приблизительно одинаковы. Большинство исследователей отмечают, что точность диагностики определяется в первую очередь квалификацией специалистов, производящих забор и интерпретацию материала [12, 18, 27, 45]. В определении CIN2+ оба метода рекомендованы к использованию в рамках цервикального скрининга [32].

Наиболее уязвимым моментом цитологического скрининга является отсутствие прогностических возможностей – полученный материал дает информацию о состоянии цервикального эпителия только на момент исследования, а в промежутках между обследованиями могут развиваться активные формы рака [6, 10, 46]. Перспективное направление – скрининг-тестирование на вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). У 10–30 % женщин, имеющих нормальную цитологическую картину цервикального эпителия и являющихся носительницами ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, наблюдается прогрессирование CIN1 до CIN3 и карциномы *in situ*, а у 1,5 % развивается инвазивный РШМ [10]. В США с 2000 г. ВПЧ-тестирование в качестве ко-теста было рекомендовано для пациенток с ASCUS, с 2012 г. после исследования ATHENA введено ВПЧ-тестирование всех женщин с 30 лет вместе с ПАП-тестом; с 2014 г. ВПЧ-тест (cobas HPV test) одобрен FDA для первичного скрининга как самостоятельный метод с 25 лет [29, 47]. В 2014 г. ряд стран: Нидерланды, Мексика, Руанда, Турция, Италия, Британская Колумбия и Онтарио в Канаде, Аргентина – ввели ВПЧ-тестирование в качестве первичного скрининга; в Великобритании типирование на ВПЧ ВКР применяется в качестве ко-теста; продолжаются исследования по внедрению ВПЧ-тестирования в Австралии, Новой Зеландии, Финляндии, Норвегии, Швеции [17, 21, 27]. Положительные результаты внедрения ВПЧ-теста получены в Индии, Малазии и Турции [42, 44, 47]. В сравнении с женщинами, имеющими отрицательные результаты цитологического скрининга, женщины с отрицательными результатами ВПЧ-тестирования имеют более низкий риск развития CIN3+ и рака в последующие 5–15 лет [5, 48]. ВПЧ-тестирование имеет более высокую чувствительность, но меньшую специфичность по сравнению с цитологическими исследованиями [21, 45]. В России исследование на ВПЧ ВКР включено в клинические рекомендации по ведению пациенток с заболеваниями шейки матки, но не входит ни в один из приказов, касающихся скрининга. Повышению информативности

цервикального скрининга способствует выполнение кольпоскопии [10, 27, 32]. Согласно рекомендациям FIGO (2009) кольпоскопия рекомендована женщинам 25–49 лет каждые 3–5 лет при нормальной кольпоскопической картине; после 50 лет не показана; до 25 лет рекомендована в случае раннего коитархе, большого количества половых партнеров, патологических результатов скрининга или CIN в анамнезе, при ВИЧ-инфицировании. Использование кольпоскопии как самостоятельного скринингового метода не рекомендовано в силу трудной воспроизводимости результатов, умеренной чувствительности и субъективизма [18, 27, 31]. Однако многие исследователи отмечают, что информативность цитологических мазков, полученных под контролем кольпоскопии, увеличивается [10, 11, 13], а число диагностических ошибок при заборе материала с шейки матки без кольпоскопического контроля может достигать 25 % [10, 49]. По рекомендации ВОЗ (2014) и ASCO (2017) кольпоскопия проводится всем ВПЧ-положительным пациенткам. В России согласно Приказу № 572н от 2012 г. кольпоскопия проводится при обследовании женщин с гинекологическими заболеваниями, необходимость и кратность выполнения кольпоскопии у здоровых женщин при осмотре не регламентирована. В приказах № 839н, 302н и 1011н кольпоскопия не оговаривается.

Зарубежные и отечественные авторы отмечают, что совместное ВПЧ- и цитологическое тестирование позволило снизить заболеваемость раком шейки матки в Великобритании за последние 10 лет; приводит к более частому обнаружению CIN3, сокращению диагностирования CIN3+ и рака в ходе последующих этапов скрининга [12, 18, 21, 42, 47], повышает эффективность скрининга за счет снижения частоты запущенных форм рака [1, 6, 27].

Интервал скрининга на выявление рака шейки матки в настоящее время является дискуссионным. Мировой опыт скрининговых программ демонстрирует отказ от ежегодного обследования, так как оно ведет к незначительному увеличению случаев предотвращения рака и увеличению числа необос-

нованных вмешательств [18, 21, 32]. Для женщин в возрасте от 21 до 29 лет рекомендуется цитологический скрининг каждые 3 года. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны проходить скрининг посредством совместного проведения цитологических исследований и ВПЧ-тестирования каждые 5 лет (предпочтительно) и посредством только цитологических исследований каждые 3 года (допустимо), что обеспечивает надлежащий баланс положительных и негативных сторон скрининга.

Российские клинические рекомендации 2017 г. предлагают придерживаться таких принципов скрининга: начало скрининга с 21 года или не позднее чем через 3 года от начала половой жизни; далее в возрастной группе 21–29 лет рекомендуют проводить цитологическое исследование минимум через каждые 3 года; у женщин 30–69 лет цитологическое исследование дополняют ВПЧ-тестом, при этом обследование повторяют минимум через каждые 5 лет; скрининг прекращают при отсутствии CIN2 и более тяжелых поражений в течение 20 лет [50]. Данная стратегия не соответствует положениям Приказа № 572н, в соответствии с которым мазок на онкоцитологию следует брать ежегодно начиная с 18 лет, а ВПЧ-тестирование не предусмотрено в качестве скринингового метода и не включено в программу ОМС. Поэтому в настоящее время врач может лишь порекомендовать пациентке пройти комбинированное обследование, объяснив, что это отвечает современным рекомендациям.

Верификация диагноза CIN и рака шейки матки на основании кольпоскопической картины и цитологического заключения не обоснована [10, 27, 50]. Заключительным этапом диагностики служит гистологическое исследование пораженной ткани. Выбор метода и объема биопсии осуществляют исходя из тяжести поражения, типа зоны трансформации и возраста пациентки [27, 32, 50]. Часты случаи недооценки степени эпителиальных повреждений по материалу ограниченных биопсий, нередки случаи расхождения результатов цитологических и гистологических исследований, несовпадения морфологических диагнозов, а артефакты, возникаю-

щие при неправильном использовании низковольтных приборов, делают невозможной адекватную оценку патологического процесса [10].

Согласно Клиническим рекомендациям (2017) проводят эксцизию или точечную биопсию с последующим выскабливанием слизистой оболочки цервикального канала, чтобы исключить наличие пораженной ткани на участке выше наружного зева [50]. В Порядках оказания медицинской помощи по онкологии и национальном руководстве по гинекологии выскабливание после эксцизии или конизации признано целесообразным. Однако Приказ Минздрава России № 572н не предполагает кюретажа после биопсии. Подобные разногласия могут привести к штрафам со стороны страховых компаний за выполнение «лишнего» вмешательства и затрудняют верификацию диагноза.

При CIN3/CIS стандартными вмешательствами являются петлевая эксцизия зоны трансформации (Large Loop Electrosurgical Excision of the Transformation Zone – LLETZ), Loop Electrosurgical Excision Procedure – LEEP) или конизация, различающиеся глубиной эксцизии, однако окончательные критерии выбора между ними, равно как и порядок выбора метода биопсии, при CIN2 не определены [10, 27].

Дискуссионными остаются вопросы по диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. По мнению большинства исследователей, CIN являются этапами цервикального канцерогенеза, и на каждом этапе возможна персистенция, прогрессия и регрессия [12, 16, 25]. При CIN1 вероятность регрессии высока (60–70%), а регрессирующие крайне редко CIN2–3/CIS уже являются облигатным предраком. При персистенции ВПЧ более двух лет (особенно в случае ВПЧ 16-го и/или 18-го типов) возникает высокий риск развития CIN3 или CIN3+ в последующие годы [32], поэтому адекватное своевременное лечение CIN является вторичной профилактикой РШМ [10, 27, 50].

Ошибки в дифференциальной диагностике эпителиальных поражений шейки матки (LSIL и HSIL) обусловлены отсутствием

единого объема обследования: от минимизации – только вирусологическое исследование [3, 40, 46] – до включения в скрининг маркеров пролиферации и апоптоза, ОКТ, иммуногистохимического и иммуноцитохимического исследования (ИЦХ), флюоресцентной диагностики [18, 21, 50, 51].

Частоту прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в карциному трудно прогнозировать, так как по разным данным она колеблется от 17 до 70 %, а время, необходимое для развития опухолевого процесса, различно [27, 32]. При CIN1 абсолютный риск прогрессии в течение 2–4 лет достигает 15–25 % [11, 27]. На протяжении последних лет активно изучается влияние изменений вагинальной микробиоты, системного и локального иммунного статуса на активность вируса папилломы человека [5, 10, 25, 27, 52]; проведены исследования, посвященные анализу выявления биомаркеров E7, p16ink4D и Ki67 при CIN и раке шейки матки [18, 21, 53]. Однако, несмотря на высокий интерес к проблеме, факторы, определяющие переход бессимптомного вирусонительства в истинную неоплазию, окончательно не определены [10, 31, 32]. Законодательно порядок формирования групп риска прогрессии CIN и алгоритм выбора тактики ведения окончательно не разработаны. CIN2 может быть проявлением как LSIL, так и HSIL, поэтому для внесения ясности рекомендовано иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с оценкой экспрессии онкобелка p16 [10, 27, 31]. Однако согласно Приказу № 572н ИГХ не входит в перечень рекомендованных обследований. И вопрос о выборе лечебной тактики CIN2 остается нерешенным. Эффективность и целесообразность применения иммуномодуляторов с предполагаемым противовирусным действием у больных с CIN1 и в комбинированном лечении CIN2–3/CIS до настоящего времени также остается предметом дискуссий. Ряд исследователей полагают достаточной деструкцию патологического очага [54], отмечая отсутствие противовирусных препаратов; другие мотивируют необходимость стимуляции противовирусного иммунитета высокой частотой рецидивов после хирургического лечения [10, 27, 31]. Согласно

данным Л.И. Короленковой (2016) нередко в анамнезе больных инвазивным раком обнаруживаются факты неадекватного лечения и наблюдения CIN, а также очевидные ошибки в определении степени неоплазии [10].

Многие исследователи отмечают высокую частоту сочетания гинекологических заболеваний с патологическими состояниями молочных желез [7, 23, 24, 27]. Единые механизмы патогенеза отмечены при гиперпластических и диспластических процессах, сходные факторы риска описаны для эндометрия и молочных желез, рака яичников и молочной железы, опухолей шейки матки и вульвы [4, 5, 7, 24, 30, 40, 43, 51, 53].

Одним из возможных вариантов решения существующей проблемы может стать выполнение комплексного диагностического обследования с одновременной оценкой состояния всех органов репродуктивной системы, включая молочные железы. В основу такого комплекса может быть положен диагностический алгоритм, применяемый в медицинских учреждениях «Белая роза».

В 2017 г. центрами было обследовано более 150 тыс. женщин, проведено более 70 тыс. маммографических исследований. За год диагностировано 1415 случаев злокачественных новообразований, направлены на специальное лечение 773 пациентки с раком молочной железы, 467 чел. с раком шейки матки и 174 женщины с раком эндометрия. За первый квартал 2018 г. комплексное диагностическое обследование проведено 41 241 женщине, в т.ч. маммографическое исследование выполнено у 69,5 %. ЗНО органов репродуктивной системы диагностированы у 196 женщин (0,4 % обследованных). Процент выявления может показаться недостаточно высоким, однако в пересчете на 100 тыс. полученные результаты соответствуют уровню заболеваемости 475,3 на 100 тыс. «Грубый» показатель заболеваемости женского населения России в 2016 г. составил 413,9. Таким образом, полученные результаты даже превышают показатели среднероссийской статистики [1, 9].

Наиболее часто диагностировались злокачественные опухоли молочной железы – 149 случаев, значительно реже выявлены ЗНО шейки матки (12), эндометрия (11) и

яичника (10). Это соответствует структуре онкологической заболеваемости: в 2016 г. рак молочной железы в структуре ЗНО у женщин составил 21,0 %, рак тела матки – 7,7 %, рак шейки матки – 5,3 %, рак яичников – 4,3 %. По отдельным нозологическим формам заболеваемость в пересчете на 100 тыс. соответствовала среднероссийским показателям: по раку шейки матки – 29,1 против 25,28; по раку яичников превышала аналогичные параметры – соответственно 36,3 против 17,81; по раку молочной железы и раку эндометрия оказалась ниже статистических данных в РФ – соответственно 361,0 против 439,0 и 26,7 против 31,89. Данные различия по раку яичников можно объяснить 100 % проведением УЗИ органов малого таза у обратившихся женщин. Более низкие показатели выявляемости ЗНО эндометрия, на наш взгляд, объясняются тем, что рак тела матки наиболее часто диагностируется при лечебно-диагностическом выскабливании у пациенток, обратившихся по поводу маточного кровотечения, а верифицированные центрами случаи ЗНО эндометрия являются диагностическими находками при УЗ-обследовании пациенток с гиперпластическим процессом эндометрия, в результате чего опухоль диагностируется на доклинической стадии. Аналогичная ситуация отмечена в отношении рака шейки матки: из 21 женщины с цервикальным раком у 9 чел. диагностирована carcinoma in situ. Та-

ким образом, преинвазивная стадия ЗНО составила 47,6 %, что значительно выше среднероссийских данных [1, 7, 14, 18]. Отмечена высокая частота выявления тяжелых дисплазий шейки матки: за первый квартал 2018 г. диагностировано 163 CIN2–3. Экстраполируя данные показатели на 100 тыс. женщин, можно говорить о высокой частоте предопухолевой патологии шейки матки в России (395,2 на 100 тыс.). Среди обследованных отмечен высокий процент сочетанных заболеваний молочной железы и половых органов – 59,7 %. Наиболее часто диагностировались сочетания гиперпластических процессов органов малого таза и заболеваний шейки матки с очаговыми и диффузными заболеваниями молочной железы.

Возможность одновременной комплексной оценки состояния органов репродуктивной системы, синхронизация обследования с менструальным циклом женщины, наличие в штате специалистов-онкологов, прошедших тематическое усовершенствование по заболеваниям молочных желез, позволяют повысить информативность скрининговых мероприятий, а возможность выполнения дополнительного диагностического комплекса на базе одного лечебного учреждения повышает комплаентность медицинской услуги и приверженность женщин к прохождению профилактического осмотра, способствуя увеличению скринингового охвата.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., Чиссов В.И., Балашов П.Ю., Лутковский А.С., Савинов В.В. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ. Российский медицинский журнал. 2015; 2: 4–9.
2. Каприн А.Д., Рожкова Н.И., ред. Национальное руководство по маммологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Jeronimo J., Castle P.C., Temin S., Surendra S.Sh. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. JGO. 2016. October 12.
4. Andersen Z.J., Jørgensen J.T., Grøn R., Brauner E.V., Lynge E. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. BMC Cancer. 2017; 17 (1): 556. DOI: 10.1186/s12885-017-3546-4.
5. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett Ph.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? Microbiome. 2016; 4: 58.
6. Piroozmand A., Mostafavi Zadeh S.M., Madani A., Soleimani R., Nedaeinia R., Niakan M., Avan A., Manian M., Moradi M., Eftekhari Z. The association of high risk human papillomaviruses in patients with cervical cancer: an evidence based study on patients with squamous cell dysplasia or carcinoma for evaluation of 23 human papilloma virus genotypes. Jundishapur J. Microbiol. 2016; 9 (4): e32728.

7. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И., Соколова Д.А. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 24.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г. М.; 2017. 452.
9. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015; 1: 6–15.
10. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017. 300.
11. Бебнева Т.Н., Радзинский В.Е., Костин И.Н., Покуль Л.В. Тактика ведения беременных женщин с предраковыми процессами шейки матки. Доктор.Ру. 2017; 9 (138): 33–37.
12. Аляутдина О.С., Сеницына О.В. Оптимизация диагностики рака шейки матки. Российский медицинский журнал. 2015; 6: 25–27.
13. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 240.
14. Димитриади Т.А., Кит О.И., Бурцев Д.В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России. Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2017; 4 (2): 26–31.
15. Гажонова В.Е., Виноградова Н.Н., Зубарев А.В. Скрининг рака молочной железы: состояние, проблемы и пути решения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 3: 6–11.
16. Семиглазов В.Ф., Мерабишвили В.М., Семиглазов В.В., Комяхов А.В., Демин Е.В., Атрощенко А.В., Харитонов М.В. Эпидемиология и скрининг рака молочной железы. Вопросы онкологии. 2017; 3 (63): 375–384.
17. Brun-Micaleff E., Coffy A., Rey V., Didelot M.N., Combecal J., Doutré S., Daurès J.P., Segondy M., Bouille N. Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening. J. Med. Virol. 2014; 86 (3): 536–545.
18. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 17–21.
19. Комарова Л.Е. Маммографический скрининг (состояние вопроса и перспективы). Российский онкологический журнал. 2015; 20 (4): 9–15.
20. Семикопенко В.А. Стратегия и контра-версии скрининга доброкачественных заболеваний и рака молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2017; 2: 83.
21. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 1 (11): 56–63.
22. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzig A., Michaelson J.S., Shih Y.C. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. 2015; 314 (15): 1599–1614.
23. Бурчаков Д.В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2017; 2: 22–27.
24. Радзинский В.Е., ред. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2017. 352.
25. Белокрыницкая Т.Е., Фролова И.И., Тарбаева Д.А., Глотова Е.Ю., Золотарева А.А., Мальцева Т.В. Конфаундинг-факторы папилломавирусной инфекции и цервикальной дисплазии у молодых женщин. Доктор.Ру. 2015; 14 (115): 7–12.
26. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B., Costantino J.P., Cummings S., DeCensi A., Dowsett M., Forbes J.F., Ford L., LaCroix A.Z., Mershon J., Mitlak B.H., Powles T., Veronesi U., Vogel V., Wickerham D.L. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. Lancet. 2013; 381 (9880): 1827–1834.
27. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство. М.; 2016. 832.
28. Высоцкая И.В., Летягин В.П., Черенков В.Г., Лактионов К.П., Бубликов И.Д. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М.: Российское общество онкомаммологов; 2015. 21.
29. Wright T.C., Stoler M.H., Behrens C.M., Sharma A., Zhang G., Wright T.L. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. Gynecol. Oncol. 2015; 136 (2): 189–197.

30. *Shawky M.S., Martin H., Hugo H.J.* Mammographic density: a potential monitoring biomarker for adjuvant and preventative breast cancer endocrine therapies. *Oncotarget.* 2017; 8 (3): 5578–5591. DOI: 10.18632/oncotarget.13484.
31. *Бибнева Т.Н., Муйжнек Е.Л., Rogovskaya C.И., Киселев В.И., Аирафян Л.А.* Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы. *Доктор.Ру.* 2016; 3 (120): 9–14.
32. *Сингер А., Хан А.* Предраковые заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: пер с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 312.
33. *Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A., Rothstein J.H., McGuire V., Whittemore A.S., Rubin D.L.* Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. *Radiology.* 2017; 282 (2): 348–355. DOI: 10.1148/radiol.2016152062.
34. *Hooley R.J.* Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol. Clin. North. Am.* 2017; 55 (3): 513–526. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.006.
35. *Беспалов В.Г., Негусторов Ю.Ф.* Маммографическая плотность как критерий эффективности лечения мастопатии и снижения риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2017; 13: 35–40.
36. *Сырцова Л.Е., Семикопенко В.А.* Законодательная база этапа скрининга в организации онкологической помощи при доброкачественных заболеваниях и раке молочной железы. *Евразийский союз ученых.* 2016; 4–3 (25): 130–139.
37. *Bae J.M., Kim E.H.* Breast density and risk of breast cancer in asian women: a meta-analysis of observational studies. *J. Prev. Med. Public Health.* 2016; 49 (6): 367–375. DOI: 10.3961/jpmph.16.054.PMID: 27951629.
38. *Hauge I.H., Pederson K., Olerud H.M., Hole E.O., Hofvind S.* The risk of radiation – induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50–69 years is minimal. *Acta Radiol.* 2014; 55 (10): 1174–1179.
39. *Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T., Qaseem A.* Cervical cancer screening in average-risk women. *Ann. Intern. Med.* 2015.
40. *Jahic M., Jahic E.* The diagnostic approach to patients with atypical squamous cells of undetermined significance Pap on the cervix. *Med. Arh.* 2016; 70 (4): 296–298.
41. *Chou H.H., Huang H.J., Cheng H.H., Chang C.J., Yang L.Y., Huang C.C., Cheng-Tao Lin, Jian-Tai Qiu.* Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115 (12): 1089–1096.
42. *Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D., Sithole T., Chung M.* Risk of cancer in patients with insomnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study. *J. Cancer.* 2015. 6 (1): 1140–1147.
43. *Cobucci R., Maisonnette M., Macedo E., Filho F.C., Nóbrega M.M., Gonçalves A.K.S.* Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer.* 2016. 53 (1): 74–76.
44. *Марочко К.В.* Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. *Российский медицинский журнал.* 2016; 2: 51–55.
45. *Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T., Koliopoulos G., Daponte A., Constantinidis T., Constantinidis T.C.* Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0119755.
46. *Ma'som M., Bhoo-Pathy N., Nasir N.H., Bellinson J., Subramaniam S., Ma Y., Yap S.H., Goh P.P., Gravitt P., Woo Y.L.* Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open.* 2016; 6 (8): e011022.
47. *Wong E.L.Y., Chan Paul K.S., Chor J.S.Y., Cheung A.W.L., Huang F., Wong S.Y.S.* Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs.* 2016; 39 (1): 1–11.
48. *Murphy J., Kupets R., Elit L., Kapusta L., Nation J., Senikas V.* Clinical Guidance: Recommended Best Practices for Delivery of Colposcopy Services in Ontario. *Guidelines&Advice.* 2016.
49. *Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М.; 2017. 53.*

50. Naomi Fujioka, Vincent Fritz, Pramod Upadhyaya, Fekadu Kassieand, Stephen S. Hecht. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016; 60: 1228–1238.
51. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl. Res.* 2017; 179: 168–182.
52. Valle I., Tramalloni D., Bragazzi N.L. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J. Prev. Med. Hyg.* 2015. 10 (56): 21–27.
53. Giannella L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 186: 68–74.

SCREENING OF TUMOR DISEASES OF REPRODUCTIVE SYSTEM: POSSIBILITIES AND PROSPECTS

V.E. Radzinskiy¹, I.P. Aminodova², D.S. Kryuchko²

¹People' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia;

²Women's health center Belaya Roza, Ivanovo, Russia

e-mail: aminodovsi@mail.ru

The urgency of reproductive system tumor disease (RSTD) screening is caused by high incidence rates, a tendency to renewal of youth, and unsatisfactory therapeutic results. In Russia, indicators of RSTD active detection and diagnosis during preinvasive and early stages remain low. Thus, such diseases adversely affect the women's quality of life, life expectancy and reproductive function.

The objective of the paper is to establish the reasons for the inefficiency of RSTD screening analyzing the literature available.

Results. Literature analysis of modern screening principles and methods has shown that the main reasons for unsatisfactory RSTD screening and early diagnosis are low screening rates, legislative framework inconsistency, maladjustment at the beginning and the end of examination as well as in screening interval, lack of a single information base where all survey results are recorded and stored, problems in data exchange based on undertaken studies, profound diagnostic limitations in different regions, lack of an integrated approach and a single national screening program.

Conclusion. One of the possible solutions to the existing problem can be a comprehensive diagnostic examination with a simultaneous assessment of all organs of the reproductive system, including mammary glands, in order to timely identify RSTD, form risk groups for tumor pathology and correct management.

Keywords: screening, breast cancer, cervical cancer, reproductive system tumor diseases.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Aleksandrova L.M., Chissov V.I., Balashov P.Yu., Lutkovskiy A.S., Savinov V.V. Razvitie onkologicheskoy pomoshchi v Rossiyskoy Federatsii v svete vpolneniya gosudarstvennykh programm [Development of oncological care in the Russian Federation in view of public programs implementation]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 2: 4–9 (in Russian).
2. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. *Natsional'noe rukovodstvo po mammologii* [National guidelines on mammology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
3. Jeronimo J., Castle P.C., Temin S., Surendra S.Sh. Secondary Prevention of Cervical Cancer: ASCO Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. *JGO.* 2016. October 12.
4. Andersen Z.J., Jorgensen J.T., Gron R., Brauner E.V., Lynge E. Active smoking and risk of breast cancer in a Danish nurse cohort study. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 556. DOI: 10.1186/s12885-017-3546-4.
5. Mitra A., MacIntyre D.A., Marchesi J.R., Lee Y.S., Bennett Ph.R., Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016; 4: 58.
6. Piroozmand A., Mostafavi Zadeh S.M., Madani A., Soleimani R., Nedaenia R., Niakan M., Avan A., Manian M., Moradi M., Eftekhari Z. The association of high risk human papillomaviruses in patients

- with cervical cancer: an evidence based study on patients with squamous cell dysplasia or carcinoma for evaluation of 23 human papilloma virus genotypes. *Jundishapur J. Microbiol.* 2016; 9 (4): e32728.
7. Andreeva E.N., Rozhkova N.I., Sokolova D.A. *Dobrokachestvennyye displazii molochnykh zhelez: patogeneticheskiy vektor lecheniya. Obzor issledovaniy, klinicheskie rekomendatsii: informatsionnyy byulleten'* [Benign mammary dysplasia: a pathogenetic vector of treatment. Review, clinical recommendations: information newsletter]. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2016. 24 (in Russian).
 8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 g* [Oncological care in Russia in 2016]. Moscow; 2017. 452 (in Russian).
 9. Aksel' E.M. *Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovaniy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy v Rossii* [Incidence rate and mortality from malignant tumors of the female reproductive system in Russia]. *Onkoginekologiya.* 2015; 1: 6–15 (in Russian).
 10. Korolenkova L.I. *Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i rannie formy raka sheyki matki: kliniko-morfologicheskaya kontseptsiya tservikal'nogo kantserogeneza* [Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis]. Moscow; 2017. 300 (in Russian).
 11. Bebneva T.N., Radzinskiy V.E., Kostin I.N., Pokul' L.V. *Taktika vedeniya beremennykh zhenshchin s predrakovymi protsessami sheyki matki* [Management of pregnancy in patients with precancerous cervical lesions]. *Doktor.Ru.* 2017; 9 (138): 33–37 (in Russian).
 12. Alyautdina O.S., Sinitsyna O.V. *Optimizatsiya diagnostiki raka sheyki matki* [Optimization of cervix cancer diagnostics]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 6: 25–27 (in Russian).
 13. Rogovskaya S.I. *Prakticheskaya kol'poskopiya* [Practical colposcopy]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 240 (in Russian).
 14. Dimitriadi T.A., Kit O.I., Burtsev D.V. *Skrining raka sheyki matki. Mirovoy opyt. Situatsiya v Rossii* [Screening of cervical cancer. World experience, situation in Russia]. *Izvestiya VUZov. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki.* 2017; 4 (2): 26–31 (in Russian).
 15. Gazhonova V.E., Vinogradova N.N., Zubarev A.V. *Skrining raka molochnoy zhelezy: sostoyanie, problemy i puti resheniya* [Breast cancer screening: state of the matter and solutions]. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik.* 2017; 3: 6–11 (in Russian).
 16. Semiglazov V.F., Merabishvili V.M., Semiglazov V.V., Komyakhov A.V., Demin E.V., Atroshchenko A.V., Kharitonov M.V. *Epidemiologiya i skrining raka molochnoy zhelezy* [Epidemiology and screening for breast cancer]. *Voprosy onkologii.* 2017; 3 (63): 375–384 (in Russian).
 17. Brun-Micaleff E., Coffy A., Rey V., Didelot M.N., Combecal J., Doutre S., Daurès J.P., Segondy M., Boulle N. *Cervical cancer screening by cytology and human papillomavirus testing during pregnancy in French women with poor adhesion to regular cervical screening.* *J. Med. Virol.* 2014; 86 (3): 536–545.
 18. Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korol'kova A.I., Poloznikov A.A., Kiselev V.I. *Skrining raka sheyki matki: chto novogo v mirovoy praktike* [Screening of cervical cancer: What's new in world practice]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 7: 17–21 (in Russian).
 19. Komarova L.E. *Mammograficheskiy skrining (sostoyanie voprosa i perspektivy)* [Mammographic screening (state of the art and perspectives)]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2015; 20 (4): 9–15 (in Russian).
 20. Semikopenko V.A. *Strategiya i kontra-versii skrininga dobrokachestvennykh zabolovaniy i raka molochnoy zhelezy. Issledovaniya i praktika v meditsine* [Screening strategy and contra-version of breast benign diseases and cancer]. 2017; 2: 83 (in Russian).
 21. Minkina G.N. *Tsitologicheskiy skrining raka sheyki matki: ot traditsionnogo PAP-testa k komp'yuternym tekhnologiyam* [Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2017; 1 (11): 56–63 (in Russian).
 22. Oeffinger K.C., Fontham E.T., Etzioni R., Herzig A., Michaelson J.S., Shih Y.C. *Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society.* 2015; 314 (15): 1599–1614.
 23. Burchakov D.V. *Novye i modifitsiruemye faktory riska zabolovaniy molochnoy zhelezy. Effektivnaya farmakoterapiya* [New and modifiable risk factors for breast diseases. Effective pharmacotherapy]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 2: 22–27 (in Russian).
 24. Radzinskiy V.E. *Meditsina molochnoy zhelezy i ginekologicheskie bolezni* [Breast medicine and gynecological diseases]. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens; 2017. 352 (in Russian).

25. Belokrinitskaya T.E., Frolova I.I., Tarbaeva D.A., Glotova E.YU., Zolotareva A.A., Mal'tseva T.V. Konfounding-factory papillomavirusnoy infektsii i tservikal'noy displazii u molodykh zhenshchin [Confounding factors for papillomavirus infection and cervical dysplasia in young women]. *Doktor.Ru*. 2015; 14 (115): 7–12 (in Russian).
26. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B., Costantino J.P., Cummings S., DeCensi A., Dowsett M., Forbes J.F., Ford L., LaCroix A.Z., Mershon J., Mitlak B.H., Powles T., Veronesi U., Vogel V., Wickerham D.L. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013; 381 (9880): 1827–1834.
27. Rogovskaya S.I., Lipova E.V. *Sheyka matki, vlagalishche, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrektsiya: rukovodstvo* [Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: physician's manual]. Moscow; 2016. 832 (in Russian).
28. Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G., Laktionov K.P., Bublikov I.D. *Klinicheskie rekomendatsii ROOM po profilaktike RMZH, differentsial'noy diagnostike, lecheniyu predopukholevykh i dobrokachestvennykh zabolovaniy molochnykh zhelez* [Clinical recommendations of the Republican Society for the Prevention of Breast Cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases]. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo onkomammologov; 2015. 21 (in Russian).
29. Wright T.C., Stoler M.H., Behrens C.M., Sharma A., Zhang G., Wright T.L. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol. Oncol.* 2015; 136 (2): 189–197.
30. Shawky M.S., Martin H., Hugo H.J. Mammographic density: a potential monitoring biomarker for adjuvant and preventative breast cancer endocrine therapies. *Oncotarget*. 2017; 8 (3): 5578–5591. DOI: 10.18632/oncotarget.13484.
31. Bebneva T.N., Muzhnek E.L., Rogovskaya S.I., Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. Patogeneticheskoe lechenie neoplasticheskikh protsessov sheyki matki: novye podkhody [Cervical neoplasia: New approaches to pathogenesis-oriented treatment]. *Doktor.Ru*. 2016; 3 (120): 9–14 (in Russian).
32. Singer A., Khan A. *Predrakovye zabolovaniya sheyki matki, vlagalishcha i vul'vy* [Precancerous lesions of the cervix, vulva and vagina]: Translated from English. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 312 (in Russian).
33. Jeffers A.M., Sieh W., Lipson J.A., Rothstein J.H., McGuire V., Whittemore A.S., Rubin D.L. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semiautomated and fully automated methods and BI-RADS. *Radiology*. 2017; 282 (2): 348–355. DOI: 10.1148/radiol.2016152062.
34. Hooley R.J. Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol. Clin. North. Am.* 2017; 55 (3): 513–526. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.12.006.
35. Bepalov V.G., Negustorov Yu.F. Mammograficheskaya plotnost' kak kriteriy effektivnosti lecheniya mastopatii i snizheniya riska raka molochnoy zhelezy [Mammographic density as a criterion for the effectiveness of mastopathy treatment and breast cancer risk reduction]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2017; 13: 35–40 (in Russian).
36. Syrtsova L.E., Semikopenko V.A. *Zakonodatelnaya baza etapa skringa v organizatsii onkologicheskoy pomoshchi pri dobrokachestvennykh zabolovaniyakh i rake molochnoy zhelezy* [Review of the Russian legislation on the screening system of benign diseases and early stage of breast cancer]. *Evrasiyskiy soyuz uchenykh*. 2016; 4–3 (25): 130–139 (in Russian).
37. Bae J.M., Kim E.H. Breast density and risk of breast cancer in asian women: a meta-analysis of observational studies. *J. Prev. Med. Public Health*. 2016; 49 (6): 367–375. DOI: 10.3961/jpmph.16.054.PMID: 27951629.
38. Hauge I.H., Pederson K., Olerud H.M., Hole E.O., Hofvind S. The risk of radiation – induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50–69 years is minimal. *Acta Radiol.* 2014; 55 (10): 1174–1179.
39. Sawaya G.F., Kulasingam S., Denberg T., Qaseem A. Cervical cancer screening in average-risk women. *Ann. Intern. Med.* 2015.
40. Jahic M., Jahic E. The diagnostic approach to patients with atypical squamous cells of undetermined significance Pap on the cervix. *Med. Arh.* 2016; 70 (4): 296–298.
41. Chou H.H., Huang H.J., Cheng H.H., Chang C.J., Yang L.Y., Huang C.C., Cheng-Tao Lin, Jian-Tai Qiu. Self-sampling HPV test in women not undergoing Pap smear for more than 5 years and factors associated with under-screening in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2016; 115 (12): 1089–1096.

42. Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D., Sithole T., Chung M. Risk of cancer in patients with insomnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study. *J. Cancer*. 2015. 6 (1): 1140–1147.
43. Cobucci R., Maissonette M., Macedo E., Filho F.C., Nóbrega M.M., Gonçalves A.K.S. Paptest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer*. 2016. 53 (1): 74–76.
44. Marochko K.V. Chuvstvitel'nost' metodov issledovaniya v vyyavlenii tservikal'noy intraepitelial'noy neoplazii i raka sheyki matki [Sensitivity of research methods in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 51–55 (in Russian).
45. Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T., Koliopoulos G., Daponte A., Constantinidis T., Constantinidis T.C. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119755.
46. Ma'som M., Bhoo-Pathy N., Nasir N.H., Bellinson J., Subramaniam S., Ma Y., Yap S.H., Goh P.P., Gravitt P., Woo Y.L. Attitudes and factors affecting acceptability of self-administered cervicovaginal sampling for human papillomavirus (HPV) genotyping as an alternative to Pap testing among multiethnic Malaysian women. *BMJ Open*. 2016; 6 (8): e011022.
47. Wong E.L.Y., Chan Paul K.S., Chor J.S.Y., Cheung A.W.L., Huang F., Wong S.Y.S. Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs*. 2016; 39 (1): 1–11.
48. Murphy J., Kupets R., Elit L., Kapusta L., Nation J., Senikas V. Clinical Guidance: Recommended Best Practices for Delivery of Colposcopy Services in Ontario. *Guidelines&Advice*. 2016.
49. Dobrokachestvennyye i predrakovye zabolevaniya sheyki matki s pozitsii profilaktiki raka. *Klinicheskie rekomendatsii* (protokoly diagnostiki i vedeniya bol'nykh) [Benign and precancerous diseases of the cervix from the position of cancer prevention. Clinical recommendations (protocols for diagnosis and management of patients)]. Moscow; 2017. 53 (in Russian).
50. Naomi Fujioka, Vincent Fritz, Pramod Upadhyaya, Fekadu Kassieand, Stephen S. Hecht. Research on cruciferous vegetables, indole-3-carbinol, and cancer prevention: A tribute to Lee W. Wattenberg. *Mol. Nutr. Food Res*. 2016; 60: 1228–1238.
51. Kyrgiou M., Mitra A., Moscicki A.B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl. Res*. 2017; 179: 168–182.
52. Valle I., Tramalloni D., Bragazzi N.L. Cancer prevention: state of the art and future prospects. *J. Prev. Med. Hyg*. 2015. 10 (56): 21–27.
53. Giannella L., Mfuta K., Gardini G., Rubino T., Fodero C., Prandi S. High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2015; 186: 68–74.

УДК 616-006.66:616-08-039.34
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17218

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПАРАМЕТРОВ РЕДОКС-СИСТЕМЫ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ*

Т.В. Абакумова, Д.Р. Долгова, С.О. Генинг, Т.П. Генинг, И.И. Антонеева

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г.Ульяновск, Россия

e-mail: naum-53@yandex.ru

Рак яичников (РЯ) – злокачественное новообразование, чувствительное к химиотерапии (ХТ). Одной из наиболее эффективных на сегодняшний день признана система AP. Однако у каждой четвертой больной развивается лекарственная устойчивость при проведении ХТ. Наличие прогностических маркеров, способных оценить эффективность лечения до его начала, позволит выбрать оптимальную схему ХТ.

Цель исследования – оценка прогностической роли параметров редокс-системы асцитической жидкости у больных распространенным РЯ.

Материалы и методы. В исследование включены женщины с верифицированным асцитным РЯ. Все пациентки получали неоадъювантную ХТ (НАХТ) по схеме AP. До начала лечения у больных производили забор асцита, во внеклеточной фракции которого определяли активность ферментов: глутатион-S⁻-трансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), а также уровень глутатиона (GSH). Морфологические изменения в опухолях, вызванные НАХТ, оценивали по системе CRS⁺.

Результаты. В ходе проведенных исследований установлено значимое возрастание активности ГПО в асцитической жидкости пациенток с полным ответом опухоли на ХТ (CRS3) по сравнению с пациентками с частичным ответом (CRS2) и без ответа (CRS1). Также в асцитической жидкости пациенток группы CRS3 имело место резкое и достоверное снижение активности ГТ и уровня GSH по сравнению с этими показателями у пациенток групп CRS1 и CRS2.

Выводы. На основании полученных данных можно предполагать, что повышение активности ГПО в бесклеточной асцитической жидкости больных РЯ в случае химиочувствительной опухоли может служить маркером для оценки прогноза ответа опухоли на ХТ по схеме AP.

Ключевые слова: рак яичников, асцит, химиотерапия, система глутатиона.

Введение. Рак яичников (РЯ) – наиболее частая форма злокачественных новообразований женских половых органов. Он занимает первое место в России среди причин смерти от рака гениталий [1]. Заболевание длительно протекает бессимптомно, и примерно у 80 % больных болезнь диагностируется на распространенной стадии [2]. РЯ расценивается как чувствительный к противоопухолевой лекарственной терапии (ХТ). При этом наиболее эффективными признаны системы, включающие препараты платины, в частности САР, AP [3]. Однако при проведении индукционной ХТ у каждой четвертой больной развивается лекарственная устойчивость. На-

личие прогностических маркеров, способных оценить эффективность лечения до его начала, позволило бы выбрать оптимальную схему ХТ и избавить пациентку от получения бесполезных для нее высокотоксичных цитостатиков.

По современным представлениям опухолевый асцит возникает за счет повышенной проницаемости сосудов и лимфатической обструкции. При этом образуется и накапливается перитонеальная жидкость, содержащая различные клетки, провоспалительные, проангиогенные факторы, цитокины, матриксные металлопротеиназы [4, 5], а также ряд сигнальных молекул [6]. Для ряда этих соединений, в частности для провоспалительных цитокинов, показана прогностическая

* Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МК-3196.2018.7).

значимость [7]. На поздних стадиях РЯ опухолевые клетки проникают в брюшную полость; они, как правило, устойчивы к терапии и являются основным источником рецидива [8]. Глутатион – тиолсодержащий трипептид, функционирующий в качестве антиоксиданта. Он участвует в разрушении H_2O_2 и пероксидов липидов. Ранее нами было показано истощение системы глутатиона и возникновение оксидантного стресса (ОС) в опухолевой ткани при асцитной форме РЯ [9]. Существует мнение, что состояние ОС может инициировать развитие адаптивного антиоксидантного ответа как фактора формирования лекарственной устойчивости [10].

Исходя из вышеизложенного представляет интерес оценка состояния глутатионовой системы среды, в которой развивается неоплазма, и корреляций параметров этой системы с эффектом ХТ.

Цель исследования. Оценка прогностической роли параметров глутатионовой системы асцитической жидкости у больных распространенным РЯ.

Материалы и методы. Все пациентки проходили обследование и лечение в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера в 2016–2018 гг. Асцитическая жидкость до начала специального лечения была взята у 16 пациенток. Их средний возраст составил $59,0 \pm 7,6$ года. Критериями включения в исследование были впервые диагностированный и верифицированный асцитный РЯ III–IV стадий по FIGO (наличие BRCA-мутаций не являлось критерием исключения, поскольку это, в отличие от системы глутатиона, сигнальный путь детоксикации цитостатиков); общее состояние больной, оцененное в 0–2 балла по шкале Eastern Cooperative Oncology Group; подписанное информированное согласие и ожидаемая продолжительность жизни более 6 мес.

Все пациентки получали неоадьювантную стандартную химиотерапию по схеме AP (НАХТ). После 2–3 курсов НАХТ проводилось оперативное вмешательство в объеме субоптимальной редукции. Забор асцита производился в стандартные пробирки объемом 50 мл. Центрифугирование проводилось при

1500 об./мин в течение 7 мин при комнатной температуре. Внеклеточная фракция помещалась в камеру при температуре $-20\text{ }^\circ\text{C}$, далее в ней определялась активность ферментов: глутатион-S⁻-трансферазы (ГТ) (КФ 2.1.5.18), глутатионпероксидазы (ГПО) (1.11.1.9), глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2), а также уровень глутатиона (GSH) [11]. Морфологические изменения в опухоли, вызванные НАХТ, оценивались по системе CRS (chemotherapy response score) [12].

Система подсчета баллов CRS:

Оценка CRS 1: отсутствие или минимальная реакция опухоли (в основном жизнеспособная опухоль без каких-либо или с минимальными регрессионными фибровоспалительными изменениями, ограниченная несколькими очагами).

Оценка CRS 2: заметный ответ опухоли с остаточной опухолью (варьирующийся от мультифокальных или диффузных фибровоспалительных регрессивных изменений, с опухолью в тяжах или узлах, до обширных фибровоспалительных изменений, связанных с многофокальной остаточной опухолью, которая равномерно распределяется и легко идентифицируется).

Оценка CRS 3: полный или почти полный ответ (главным образом регрессионные фибровоспалительные изменения с минимальными, т.е. очень малочисленными, нерегулярно рассеянными индивидуальными опухолевыми клетками, клеточными группами, узлами до 2 мм или отсутствие остаточной опухоли).

- Ответ опухоли отсутствует или минимальный – 1 балл.
- Выраженный ответ опухоли – 2 балла.
- Полный или почти полный ответ опухоли – 3 балла.

При статистическом анализе вычислялись среднее значение определяемых показателей, ошибка среднего. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований». Обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение. Значительный интерес представляет изучение взаимодействия опухоли и окружающей среды. Опухолевое микроокружение и, в частности, асцит – это активная зона, компоненты которой влияют на образующуюся неоплазму, активируя в ней ангиогенез, пролиферацию, провоцируя геномную нестабильность. С другой стороны, неоплазма, воздействуя на окружающие фибробласты, клетки местной иммунной системы, сигнальные молекулы, активирует окислительные процессы, в частности образование активных форм кислорода [13–15]. Ферменты глутатионовой системы играют существенную роль в формировании

прооксидантного статуса. Так, представители семейства ГПО выполняют антиоксидантную функцию [16] и, регулируя концентрацию органических гидропероксидов, участвуют в регуляции путей пролиферации и апоптоза [17]. Существует мнение, что гиперэкспрессия ферментов этого семейства защищает неоплазму от действия активных радикалов, образующихся при метаболизме цитостатиков [18]. В результате проведенных исследований нами было установлено снижение активности ГПО в асците больных группы CRS2 по сравнению с пациентками группы CRS1 и резкое возрастание активности ГПО в асците пациенток группы CRS3 ($p=0,0317$) (рис. 1).

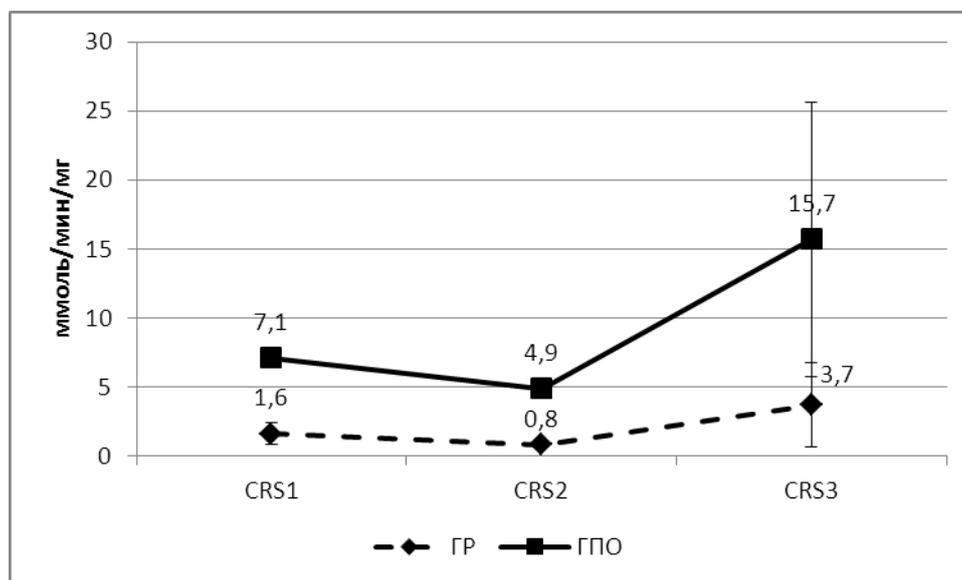


Рис. 1. Активность ГПО и ГП в асците больных РЯ с различной чувствительностью к НАХТ по схеме AP

Ранее нами также был установлен повышенный уровень активности ГПО в опухолевой ткани яичника по сравнению с внешне неизменной у больных асцитной формой РЯ [9]. В то же время нами выявлено, что повышение чувствительности опухоли к ХТ по схеме AP коррелировало со снижением в асците активности ГТ ($p=0,9413$) и уровня GSH ($p=0,1161$) (рис. 2).

Также ранее установлено снижение уровня GSH в опухолевой ткани больных РЯ

с полным ответом на ХТ по схеме AP (CRS3) как по сравнению с контролем, так и по сравнению с пациентами с CRS1 или CRS2 [9].

ГР, как и ГТ, является вторичным антиоксидантным ферментом. Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют о повышении активности ГР у пациенток с полным ответом опухоли на ХТ по сравнению с больными с отсутствующим или частичным ответом.

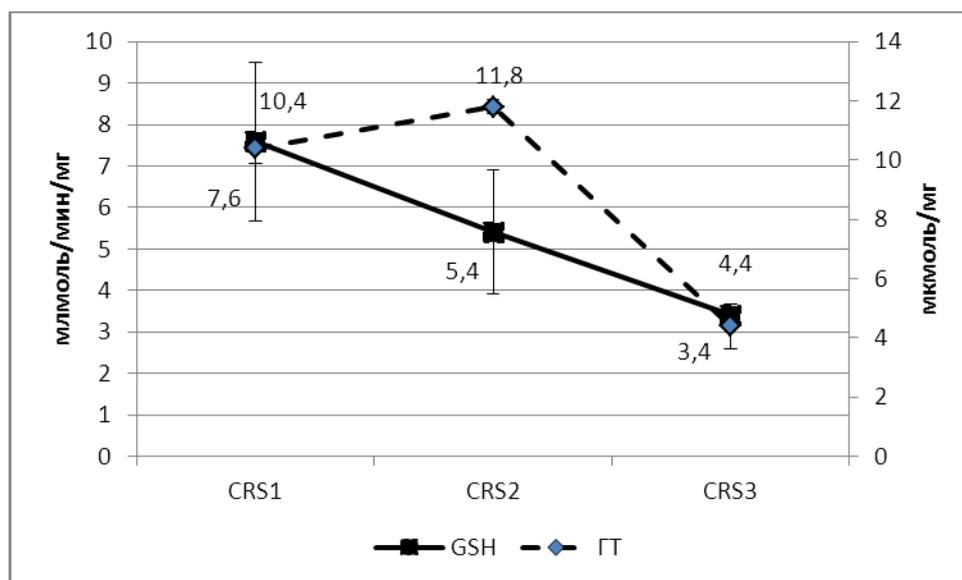


Рис. 2. Активность ГТ и уровень GSH в асците больных РЯ с различной чувствительностью к НАХТ по схеме AP

Заключение. Таким образом, на основании полученных данных можно предполагать, что повышение активности ГПО в бесклеточной асцитической жидкости больных

РЯ в случае химиочувствительной опухоли может служить маркером для оценки прогноза ответа опухоли на ХТ по схеме AP.

Литература

1. Эмануэль Н.М., Коновалова Н.П., Дьячковская Р.Ф. Чувствительность гетеротрансплантантов опухолей человека к спинмеченным производным рубомицина. Экспериментальная онкология. 1988; 10 (4): 54–59.
2. Van der Blik A.M., Borst P. Multidrug resistance. Adv. Cancer Res. 1989; 52: 165–203.
3. Drees M., Dengler W.M., Hendriks H.R., Kelland L.R., Fiebig H.H. Cycloplatom: a novel platinum compound exhibiting a different spectrum of anti-tumour activity to cisplatin. Eur. J. Cancer. 1995; 31A (3): 356–561.
4. Lupia M., Cavallaro U. Ovarian cancer stem cells: still an elusive entity? Mol. Cancer. 2017; 16 (1): 64. DOI: 10.1186/s12943-017-0638-3.
5. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S., Konzer A., Adhikary T., Nist A., Stiewe T., Wagner U., Looso M., Graumann J., Müller R. Proteotranscriptomics Reveal Signaling Networks in the Ovarian Cancer Microenvironment. Mol. Cell Proteomics. 2018; 17 (2): 270–289. DOI: 10.1074/mcp.RA117.000400.
6. Feldman J.M., Kutner H., Matte L., Lupkin M., Steinberg D., Sidora-Arcoleo K., Serebrisky D., Warman K. Prediction of peak flow values followed by feedback improves perception of lung function and adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma. Thorax. 2012; 67 (12): 1040–1045. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201789.
7. Lacroix J., Hébert P.C., Fergusson D.A., Tinmouth A., Cook D.J., Marshall J.C., Clayton L., McIntyre L., Callum J., Turgeon A.F., Blajchman M.A., Walsh T.S., Stanworth S.J., Campbell H., Capellier G., Tiberghien P., Bardiaux L., van de Watering L., van der Meer N.J., Sabri E., Vo D. Age of transfused blood in critically ill adults. N. Engl J. Med. 2015; 372 (15): 1410–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1500704.
8. Sarkar S., Malekshah O.M., Nomani A., Patel N., Hatefi A. A novel chemotherapeutic protocol for peritoneal metastasis and inhibition of relapse in drug resistant ovarian cancer. Cancer Med. 2018; 7 (8): 3630–3641. DOI: 10.1002/cam4.1631.

9. Абакумова Т.В., Генинг С.О., Федотова А.Ю., Мясникова Д.Ф., Антонеева И.И., Долгова Д.Р., Генинг Т.П. Система глутатиона у больных раком яичников на фоне химиотерапии по схеме AP. Ульяновский медико-биологический журнал. 2018; 2: 63–69.
10. Калинина Е.В., Березов Т.Т., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Окислительный стресс и глутатионзависимые процессы в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток. М.: Медпрактика; 2009. 168.
11. Карпищенко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Т. 2. 792.
12. Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Fitzpatrick A., Ennis D., Dowe T., Santos J.L., Cook L.S., Tinker A.V., Le N.D., Gilks C.B., Singh N. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (22): 2457–2463. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.5212.
13. Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Rivadeneira D.B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C., Whittaker-Menezes D., Daumer K.M., Lin Z., Witkiewicz A.K., Flomenberg N., Howell A., Pestell R.G., Knudsen E.S., Sotgia F., Lisanti M.P. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle.* 2010; 9 (16): 3256–3276. DOI: 10.4161/cc.9.16.12553.
14. Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Dieli F., Todaro M., Stassi G. Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23 (6, Pt B): 522–532. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.08.007.
15. Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med.* 2015; 13: 45. DOI: 10.1186/s12916-015-0278-7.
16. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830 (5): 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
17. Itoh K., Mimura J., Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 13 (11): 1665–1678. DOI: 10.1089/ars.2010.3222.
18. Vibet S., Goupille C., Bougnoux P., Steghens J.P., Goré J., Mahéo K. Sensitization by docosahexaenoic acid (DHA) of breast cancer cells to anthracyclines through loss of glutathione peroxidase (GPx1) response. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44 (7): 1483–1491. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.009.

PROGNOSTIC ROLE OF ASCITIC FLUID REDOX SYSTEM PARAMETERS IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

T.V. Abakumova, D.R. Dolgova, S.O. Gening, T.P. Gening, I.I. Antoneeva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: naum-53@yandex.ru

Ovarian cancer (OC) is a malignant neoplasm sensitive to chemotherapy (CT). AP-regimen is considered to be one of the most effective schemes for today. However, every fourth patient develops drug resistance during CT. Prognostic markers, which help to assess the effectiveness of treatment beforehand, will allow physicians to choose the optimal CT scheme.

The aim of the paper is to assess the prognostic role of ascitic fluid redox system parameters in patients with advanced ovarian cancer.

Materials and Methods. The study enrolled women with verified ascitic OC. All patients received neoadjuvant chemotherapy according to AP-scheme. Before treatment, ascites sampling was taken from the patients in order to determine the enzyme activity in the extracellular fraction: glutathione-S⁻-transferase (GT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), and glutathione (GSH). Morphological changes in the tumor caused by neoadjuvant chemotherapy were assessed according to CRS⁻.

Results. The authors observed a significant increase in GPx activity in the ascites fluid of patients with complete CT response (CRS3) in comparison with patients with partial response (CRS2) and without response (CRS1). Besides, in the ascitic fluid of CRS3 patients there was a sharp and significant decrease in the GT activity and GSH level in comparison with patients of CRS1 and CRS2 groups.

Conclusions. On the basis of the data obtained, we can assume that an increase in GPx activity in the acellular ascitic fluid of OC patients in the case of a chemosensitive tumor may serve as a marker to evaluate the prognosis of a tumor response to CT according to AP-scheme.

Keywords: ovarian cancer, ascites, chemotherapy, glutathione system.

References

1. Emanuel' N.M., Konovalova N.P., D'yachkovskaya R.F. Chuvstvitel'nost' geterotransplantantov opukholey cheloveka k spinmechennym proizvodnym rubomitsina [Sensitivity of heterotransplantations in human tumors to spin-labeled derivatives of rubomycin]. *Eksperimental'naya onkologiya*. 1988; 10 (4): 54–59 (in Russian).
2. Van der Blik A.M., Borst P. Multidrug resistance. *Adv. Cancer Res.* 1989; 52: 165–203.
3. Drees M., Dengler W.M., Hendriks H.R., Kelland L.R., Fiebig H.H. Cycloplam: a novel platinum compound exhibiting a different spectrum of anti-tumour activity to cisplatin. *Eur. J. Cancer*. 1995; 31A (3): 356–561.
4. Lupia M., Cavallaro U. Ovarian cancer stem cells: still an elusive entity? *Mol. Cancer*. 2017; 16 (1): 64. DOI: 10.1186/s12943-017-0638-3.
5. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S., Konzer A., Adhikary T., Nist A., Stiewe T., Wagner U., Loo-so M., Graumann J., Müller R. Proteotranscriptomics Reveal Signaling Networks in the Ovarian Cancer Microenvironment. *Mol. Cell Proteomics*. 2018; 17 (2): 270–289. DOI: 10.1074/mcp.RA117.000400.
6. Feldman J.M., Kutner H., Matte L., Lupkin M., Steinberg D., Sidora-Arcoleo K., Serebrisky D., Warman K. Prediction of peak flow values followed by feedback improves perception of lung function and adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67 (12): 1040–1045. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201789.
7. Lacroix J., Hébert P.C., Fergusson D.A., Tinmouth A., Cook D.J., Marshall J.C., Clayton L., McIntyre L., Callum J., Turgeon A.F., Blajchman M.A., Walsh T.S., Stanworth S.J., Campbell H., Capellier G., Tiberghien P., Bardiaux L., van de Watering L., van der Mee N.J., Sabri E., Vo D. Age of transfused blood in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (15): 1410–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1500704.
8. Sarkar S., Malekshah O.M., Nomani A., Patel N., Hatefi A. A novel chemotherapeutic protocol for peritoneal metastasis and inhibition of relapse in drug resistant ovarian cancer. *Cancer Med.* 2018; 7 (8): 3630–3641. DOI: 10.1002/cam4.1631.
9. Abakumova T.V., Gening S.O., Fedotova A.Yu., Myasnikova D.F., Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P. Sistema glutationa u bol'nykh rakom yaichnikov na fone khimioterapii po skheme AR [Glutathione treatment in patients with ovarian cancer during AP combination chemotherapy]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2018; 2: 63–69 (in Russian).
10. Kalinina E.V., Berezov T.T., Chernov N.N., Saprin A.N. *Okislitel'nyy stress i glutationzavisimyye protsessy v razvitiy lekarstvennoy ustoychivosti opukhoveykh kletok* [Oxidative stress and glutathione-dependent processes in drug resistance development of tumor cells]. Moscow: Medpraktika; 2009. 168 (in Russian).
11. Karpishchenko A.I. *Meditinskiiye laboratornyye tekhnologii: rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Medical laboratory technologies: Guidelines for clinical laboratory diagnostics]. 3-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. T. 2. 792 (in Russian).
12. Böhm S., Faruqi A., Said I., Lockley M., Brockbank E., Jeyarajah A., Fitzpatrick A., Ennis D., Dowe T., Santos J.L., Cook L.S., Tinker A.V., Le N.D., Gilks C.B., Singh N. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (22): 2457–2463. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.5212.
13. Martinez-Outschoorn U.E., Balliet R.M., Rivadeneira D.B., Chiavarina B., Pavlides S., Wang C., Whitaker-Menezes D., Daumer K.M., Lin Z., Witkiewicz A.K., Flomenberg N., Howell A., Pestell R.G., Knudsen E.S., Sotgia F., Lisanti M.P. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: A new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells. *Cell Cycle*. 2010; 9 (16): 3256–3276. DOI: 10.4161/cc.9.16.12553.

14. Catalano V., Turdo A., Di Franco S., Dieli F., Todaro M., Stassi G. Tumor and its microenvironment: a synergistic interplay. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23 (6, Pt B): 522–532. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.08.007.
15. Chen F., Zhuang X., Lin L., Yu P., Wang Y., Shi Y., Hu G., Sun Y. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med.* 2015; 13: 45. DOI: 10.1186/s12916-015-0278-7.
16. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830 (5): 3289–3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.11.020.
17. Itoh K., Mimura J., Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: a historical overview. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 13 (11): 1665–1678. DOI: 10.1089/ars.2010.3222.
18. Vibet S., Goupille C., Bougnoux P., Steghens J.P., Goré J., Mahéo K. Sensitization by docosahexaenoic acid (DHA) of breast cancer cells to anthracyclines through loss of glutathione peroxidase (GPx1) response. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44 (7): 1483–1491. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.009.

УДК 616-039.74/616-006
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17219

МЕСТО ХИРУРГИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ MALT-ЛИМФОМЫ ЛЕГКОГО

Е.А. Тонеев^{1,2}, А.А. Мартынов¹, А.Л. Чарышкин²,
Д.В. Базаров³, М.М. Лазаревский¹

¹ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер, г. Ульяновск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», г. Москва, Россия

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Лечение MALT-лимфом легкого остается актуальной проблемой торакальной онкологии ввиду малого числа наблюдений и ряда нерешенных вопросов комбинированного лечения.

Цель – показать благоприятный исход радикального лечения у больной MALT-лимфомой легкого.

Материалы и методы. В данной работе показан клинический случай MALT-лимфомы легкого и результаты применения хирургического метода в комбинированном лечении данной патологии. При предоперационном обследовании пациентки М. (40 лет) была выявлена картина объемного образования нижней доли правого легкого. Проведена нижняя лобэктомия, частичная резекция верхней доли, системная ипсилатеральная лимфодиссекция.

Результаты. Гистологическое исследование операционного материала выявило картину MALT-лимфомы легкого. В послеоперационном периоде проведена химиотерапия: 6 курсов по схеме R-СНОР-21. Далее проводили поддерживающую таргетную терапию: ритуксимаб 1 раз в 3 мес. на протяжении 2 лет. Контрольное исследование через 3 года не выявило рецидива лимфомы и наличия отдаленных метастазов.

Выводы. Своевременная диагностика, выполнение радикального оперативного лечения и выбор адекватной схемы иммунотерапии R-СНОР-21 позволили добиться радикального излечения у больной MALT-лимфомой легкого.

Ключевые слова: MALT-лимфома легкого, лобэктомия, системная ипсилатеральная лимфодиссекция, комбинированное лечение, полихимиотерапия.

Введение. Аббревиатура «MALT» обозначает мукозо-ассоциированную лимфоидную ткань, единую (автономную) часть иммунной системы, распространяющуюся на разные органы: TALT – носоглотку, евстахиеву трубу, ухо; NALT – носовую полость, рот и ротоглотку, конъюнктивы; BALT – трахею, бронхи, легкие, грудные железы (у женщин); GALT – пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и проксимальные отделы уrogenитального тракта, дистальные отделы уrogenитального тракта; SALT – кожу (дерму). Данная лимфоидная ткань составляет до 50 % всей лимфоидной ткани организма человека [1, 2].

Первичные легочные лимфомы, возникающие из бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани (Bronchial-associated lymphoid tissue – BALT), – это казуистически редкие

опухоли, составляющие менее 3–4 % от системных лимфом [3, 4].

Первичные лимфоидные опухоли легкого почти в 90 % наблюдений представлены MALT-лимфомой (лимфома из лимфоидных тканей слизистых). MALT-лимфома, впервые описанная Р. Isaacson и D. Wright в 1983 г., является одним из вариантов индолентных лимфом (лимфом низкой степени злокачественности) [5]. В 1994 г. MALT-лимфома включена в классификацию REAL (A Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasms) как один из подтипов лимфомы из клеток маргинальной зоны (ЛКМЗ) [6]. В дальнейшем в классификациях ВОЗ (2001, 2008) MALT-лимфома была выделена в качестве отдельной нозологической формы наряду с нодальной и селезеночной формами ЛКМЗ, так как были выявлены особенности

клинического течения заболевания, а также специфические цитогенетические маркеры опухоли. ЛКМЗ составляют не более 10–15 % всех неходжкинских лимфом, из них более половины случаев приходится на MALT-лимфомы. Легкое – одна из редких локализаций MALT-лимфомы (менее чем 12 % случаев всех MALT-лимфом). Наиболее часто данная форма лимфом встречается в желудке, кишечнике, щитовидной железе [7].

Основная проблема при изучении роли хирургии в лечении MALT-лимфом легкого сопряжена с редким числом наблюдений. Опубликованные работы зачастую гетерогенны по составу больных, сроку наблюдения, тактике лечения и т.д. Учитывая вышесказанное, мы посчитали необходимым привести описание клинического случая MALT-лимфомы легкого.

Цель исследования. Показать благоприятный исход радикального лечения у больной MALT-лимфомой легкого.

Материалы и методы. Пациентка М. (40 лет) поступила в хирургическое торакальное отделение с жалобами на редкий кашель. Из анамнеза установлено, что больная длительное время находилась под динамическим наблюдением у пульмонолога по месту жительства по поводу хронического бронхита. При очередном обследовании по данным рентгенограмм и компьютерной томографии выявлены новообразования нижней и верхней долей правого легкого (рис. 1).

При УЗИ и КТ органов брюшной полости, гастро- и колоноскопии других очагов опухоли не обнаружено. Фибробронхоскопия очаговых изменений в трахеобронхиальном дереве не выявила.

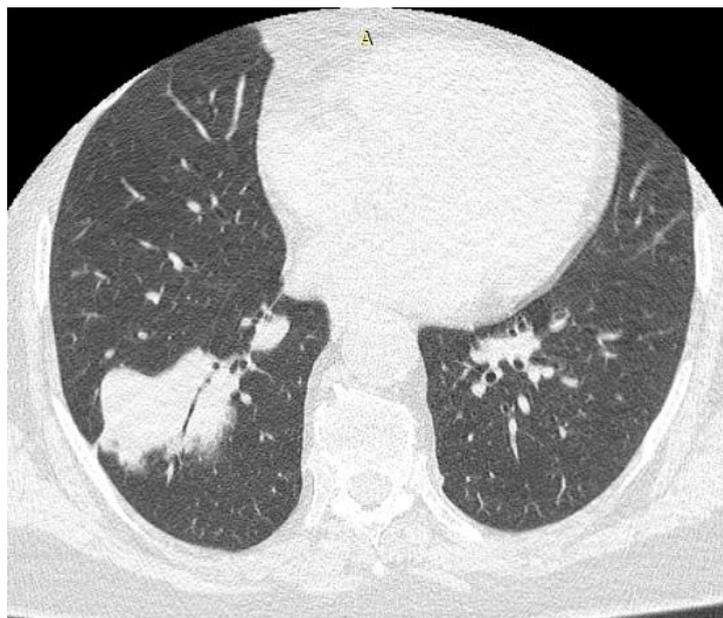


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография пациентки М. Новообразования нижней и верхней долей правого легкого

С учетом наличия объемных образований правого легкого и невозможности исключить его злокачественную природу было принято решение о хирургическом лечении. Выполнена операция: торакотомия справа, нижняя лобэктомия, сублобарная резекция верхней доли, системная ипсилатеральная лимфодиссекция.

При ревизии плевральной полости и средостения выявлена опухоль нижней доли

правого легкого размером до 5 см, плотная, с инвазией в нижнюю легочную вену. В верхней доле обнаружен участок уплотнения размером 2×1 см, без инвазии в висцеральную плевру. Увеличенные лимфатические узлы в средостении не выявлены, в нижней легочной связке – до 0,5 см. Послеоперационный период протекал гладко, осложнений не было, заживление раны шло первичным натяжением.

Плановое гистологическое исследование выявило в верхней доле картину мелкоклеточного высококодифференцированного нейроэндокринноклеточного рака легкого с катаплазией 2 степени и инвазией в плевру. В нижней доле опухоль также имела строение мелкоклеточного нейроэндокринноклеточного рака легкого (лимфоцитоподобный) с катаплазией 2 степени. В 1 перибронхиальном лимфоузле, 4 лимфоузлах корня легкого выявлена умеренная гипоплазия без антигенной стимуляции и метастазов рака. В линии резекции бронха опухолевых клеток не выявлено. В лимфоузлах средостения метастазов рака не обнаружено.

ИГХ-исследование операционного материала выявило g1 мелкоклеточную MALT-лимфому легкого (рис. 2).

В послеоперационном периоде была назначена химиотерапия (ХТ): 6 курсов по схеме R-CHOP-21. Далее проводили поддерживающую таргетную терапию: ритуксимаб 1 раз в 3 мес. на протяжении 2 лет. При контрольных обследованиях сведений о рецидиве лимфомы не получено. Переносимость лечения была удовлетворительной с минимальными гематологической токсичностью и инфекционными осложнениями. Заместительная гемотрансфузионная терапия и введение колониестимулирующих факторов не потребовались.

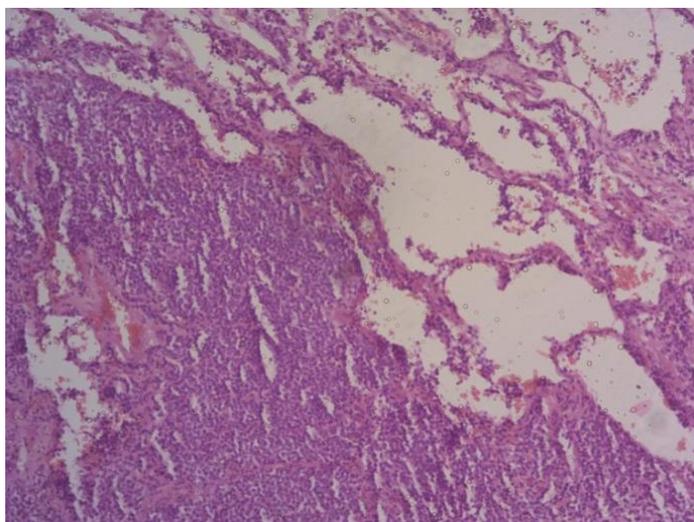


Рис. 2. Микрофото MALT-лимфомы легкого. Иммуногистохимическое окрашивание с антителом к TTF-1, докрасивание гематоксилином, увеличение $\times 20$, CK рап – позитив в сохранившихся эпителиальных структурах легкого, негатив – в опухолевых клетках. Хромогранин – негатив в опухолевых клетках. CD45 – позитив в большинстве опухолевых клеток. Фенотип лимфоматозного поражения легкого. ИГХ-исследование будет продолжено. CD20, CD21 – позитив в большинстве опухолевых клеток. CD3, CD5 – позитив в некоторых клетках окружения

Результаты и обсуждение. В легких лимфоидная ткань в норме отсутствует. Длительная антигенная стимуляция приводит к гиперплазии BALT и служит основным фактором риска развития MALT (BALT)-лимфомы [8].

Между тем лимфоидная инфильтрация экстранодальных участков является характерной особенностью при синдроме Шегрена, а лимфоидная пролиферация в дыхательной системе может иметь различные формы: лимфоцитарный бронхит и бронхиолит, лимфоцитарный интерстициальный пневмонит,

псевдолимфома или злокачественная лимфома. Более того, риск возникновения лимфомы у таких пациентов значительно выше, чем у населения в целом [9].

Ведущими факторами риска возникновения респираторной MALT-лимфомы являются следующие: длительное курение, хроническое воспаление легких, туберкулез, иммунодефицит; перенесенные в детском возрасте коклюш, корь или пневмония; хронические воспалительные заболевания, включая ревматоидный артрит или болезнь Крона. Также не исключают повышение риска развития дан-

ного заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов [10]. Sammassimo S. et al. в 2016 г. привели результаты ретроспективного международного исследования первичной экстранодальной маргинальной лимфомы легкого [11]. С декабря 1986 по декабрь 2011 г. в 17 различных центрах мира были изучены клинические данные 205 пациентов с MALT-лимфомой. Более половины больных были женщины. Средний возраст при постановке диагноза составил 62 года. Из исследуемых пациентов только у 9 % был подтвержден контакт с токсическими аэрозольными веществами, в то время как около 45 % больных имели длительный анамнез курильщика, в 10 % случаев выявили сопутствующее аутоиммунное заболевание, а у 19 % пациентов наблюдалось ранее существовавшее заболевание легких (ХОБЛ, бронхиты, рецидивные пневмонии). Лечение включало хирургический метод (63 пациента (30,7 %)), лучевую терапию (3 чел. (1,5 %)), антибиотики (1 случай (0,5 %)). Системное лечение получили 128 чел. (62 %). Пациенты, которым выполнено хирургическое радикальное вмешательство, имели лучшую выживаемость без прогрессирования ($p=0,003$) по сравнению с пациентами, получавшими системное лечение. Других существенных различий между методами лечения не было [12].

Хирургическое лечение (сублобарные резекции, лобэктомия, пневмонэктомия) применяется редко ввиду более частой встречаемости данной патологии у пациентов старшей возрастной группы и появления в последнее время возможности предоперационной верификации диагноза на догоспитальном этапе. Внедрение в современную практику торакальной хирургии видеоторакоскопии позволило расширить показания к хирургическому методу лечения данного контингента больных. Однако в доступной литературе результатов значимых исследований не приводится. Имеются данные о высокой вероятности местного рецидива опухоли после хирургических вмешательств: до 50 % случаев при сроке наблюдения более 3 лет [13].

Лучевая терапия в данной группе пациентов показана при локализованных образо-

ваниях и при невозможности проведения другого метода лечения ввиду сопутствующей патологии. При переносимости химиотерапии и возможности проведения хирургического лечения выбор делают в их пользу ввиду высокой вероятности осложнений после лучевой терапии из-за локальной токсичности и риска развития других злокачественных опухолей [14, 15].

Согласно зарубежным исследованиям наиболее оптимальным методом лечения распространенных и неоперабельных форм MALT-лимфом является индукционная иммунохимиотерапия. Наибольшее предпочтение отдают алкилирующим антинеопластическим препаратам. После проведенных исследований в конце прошлого столетия наиболее оптимальными считались схемы R-CHOP, R-CVP, R-FCM. Однако в дальнейшем наилучший эффект выявлен в результате применения схемы R-CHOP как наиболее эффективной и наименее токсичной [16]. В настоящее время продолжают исследовать препарат бендамустин. Схема R-B в рандомизированном исследовании у больных с MALT-лимфомой показала значительные преимущества как по частоте, так и по длительности общего ответа по сравнению с ранее применяемыми схемами. Малое количество осложнений и удовлетворительная переносимость позволяют назначать данную схему лицам старшей возрастной группы [17, 18].

После завершения индукционной терапии пациентов переводят на поддерживающую терапию ритуксимабом (375 мг/м^2 каждые 8 нед. в течение 2 лет). Согласно последним данным применение поддерживающей терапии значительно увеличивает выживаемость и снижает риск рецидива заболевания [19–21].

Заключение. Лечение MALT-лимфом с поражением легочной ткани в настоящее время остается актуальной проблемой торакальной онкологии. Хирургическое лечение применяется не часто, так как заболевание характеризуется индолентным течением и редко выявляется на ранних стадиях. Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что при раннем выявлении

опухоли и функциональной операбельности радикальное хирургическое лечение возможно и оправдано в рамках комплексного под-

хода, а точное гистологическое заключение и ИГХ-фенотипирование позволяют выбрать адекватную схему иммунохимиотерапии.

Литература

1. *Danielle L. Drayton, Shan Liao, Rawad H. Mounzer, Nancy H. Ruddle.* Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunology.* 2006; 7: 344–353. DOI: 10.1038/ni1330.
2. *Богданов А.Н., Максимов А.Г., Саржевский В.О., Аносов Н.А.* Особые формы неходжкинских лимфом. *Практическая онкология.* 2004; 5 (3): 216–222. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19394692>.
3. *Stefanovic A., Morgensztern D., Fong T., Lossos I.S.* Pulmonary marginal zone lymphoma: a single centre experience and review of the SEER database. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49 (7): 1311–1320. URL: <https://doi.org/10.1080/10428190802064933>.
4. *Ahmed S., Kussick S.J., Siddiqui A.K., Bhuiya T.A., Khan A., Sarewitz S., Steinberg H., Sison C.P., Rai K.R.* Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur. J. Cancer.* 2004; 40 (9): 1320–1326. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.02.006>.
5. *Isaacson P.G., Spencer J.* The biology of low grade MALT lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 1995; 48 (5): 395–397. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC502609/>.
6. *Chan J.K., Banks P.M., Cleary M.L., Delsol G., De Wolf-Peeters C.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995; 103 (5): 543–560. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/16085/>.
7. *Морозова А.К., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е.* MALT-лимфома с поражением легкого: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Клиническая онкогематология.* 2013; 6 (3): 282–288.
8. *Brito-Zerón P., Kostov B., Fraile G., Caravia-Durán D., Maure B.* Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J. Hematol. Oncol.* 2017; 10 (1). DOI: 10.1186/s13045-017-0464-5.
9. *Yasutaka Watanabe, Shinichiro Koyama, Chihiro Miwa, Shinya Okuda, Yoshihiko Kanai, Kenji Tetsuka, Mitsuhiro Nokubi, Yoh Dobashi, Yoshinori Kawabata, Yoshinobu Kanda, Shunsuke Endo.* Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in Sjögren's Syndrome Showing Only the LIP Pattern Radiologically. *Intern. Med.* 2012; 51 (5): 491–495. URL: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6242>.
10. *Pan Hellenic.* BALT lymphoma: a 15-year retrospective study – difficulties in diagnosis-identification. *Journal of Thoracic Disease.* 2015; 7 (suppl. 1). URL: <http://jtd.amegroups.com/article/view/3884/4276>.
11. *Bilici A., Seker M., Ustaalioglu B.B., Canpolat N., Salepci T., Gumus M.* Pulmonary BALT lymphoma successfully treated with eight cycles weekly rituximab: report of first case and F-18 FDG PET/CT images. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (4): 574–576. URL: <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.4.574>.
12. *Simona Sammassimo, Giancarlo Pruneri, Giovanna Andreola, Juan Montoro, Sara Steffanoni.* A retrospective international study on primary extranodal marginal zone lymphoma of the lung (BALT lymphoma) on behalf of International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Hematological Oncology.* 2016; 34 (4): 177–183. DOI: 10.1002/hon.2243.
13. *Vanden Eynden F., Fadel E., de Perrot M., de Montpreville V., Mussot S., Darteville P.* Role of surgery in the treatment of primary pulmonary B-cell lymphoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 236–240. URL: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.026>.
14. *Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Bezjak A., Wells W., Hodgson D.C., Crump M.* Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50 (5): 1258–1264. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483337>.
15. *Hideomi Yamashita, Naoya Murakami, Hiroshi Igaki, Kuni Ohtomo.* Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: A retrospective study. *Radiotherapy and Oncology.* 2008; 87 (3): 412–417. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.03.012>.
16. *Aguiar Bujanda D., Bohn Sarmiento U., Saura Grau S., Rodriguez Franco C., Aguiar Morales J., Show More.* Clinical activity of rituximab with either CHOP or CVP in MALT lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27 (15S). DOI: 10.1200/jco.2009.27.15s.e19530.
17. *Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Yu Akahoshi, Hirofumi Nakano.* Reduced-dose (two-thirds) R-CHOP chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *J. Chemother.* 2015; 27 (2): 99–105. URL: <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000219>.

18. Ian W. Flinn, Richard van der Jagt, Brad S. Kahl, Peter Wood. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014; 123 (19): 2944–2952. URL: <https://dx.doi.org/10.1182%2Fblood-2013-11-531327>.
19. Starr A.G., Caimi P.F., Fu P., Massoud M.R., Meyerson H., Hsi E.D. Dual institution experience of nodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes in the rituximab era. *Br. J. Haematol.* 2016; 175 (2): 275–280. DOI: 10.1111/bjh.14228.
20. L'Hoste R.J., Filippa D.A., Lieberman P.H., Brestsky S. Primary pulmonary lymphomas (A clinic-pathologic analysis of 36 cases). *Cancer*. 1984; 54: 1397–1406. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6467161?dopt=Abstract>.
21. Shahid Ahmed, Steven J. Kussick, Anita K. Siddiqui, Tawfiqul A. Bhuiya, Arfa Khan, Stephen Sarewitz, Harry Steinberg, Cristina P. Sison, Kanti R. Rai. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *European journal cancer*. 2004; 40 (9): 1320–1326. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2004.02.006>.

SURGERY IN COMBINED TREATMENT OF PULMONARY MALT-LYMPHOMA

E.A. Toneev^{1,2}, A.A. Martynov¹, A.L. Charyshkin², D.V. Bazarov³, M.M. Lazarevskiy¹

¹Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian;

³Russian National Research Center of Surgery named after B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Treatment of pulmonary MALT-lymphomas remains an urgent problem of thoracic oncology due to their rareness and a number of unresolved issues of combined treatment.

The objective of the paper is to show a favorable outcome of radical treatment in patients with pulmonary MALT-lymphoma.

Materials and Methods. This paper describes a clinical case of pulmonary MALT-lymphoma and gives the results of surgical method in its combined treatment. During the preoperative examination of patient M. (40 years old) a malignant neoplasm was detected in the lower lobe of the right lung. The patient underwent the lower lobectomy, partial resection of the upper lobe, and systemic ipsilateral lymphadenectomy.

Results. Histological examination of the surgery material revealed pulmonary MALT-lung lymphoma. During the postoperative period, the patient underwent chemotherapy: 6 treatment cycles according to R-CHOP-21 scheme. Then, supportive targeted therapy was performed: rituximab one dose every 3 months for 2 years. A control study carried out 3 years after treatment did not reveal a lymphoma recurrence or any distant metastases.

Conclusion. Timely diagnosis, radical surgical treatment and adequate immunochemotherapy according to R-SNOR-21 scheme made it possible to register radical recovery in a patient with pulmonary MALT-lymphoma.

Keywords: pulmonary MALT-lymphoma, lobectomy, systemic ipsilateral lymphadenectomy, combined treatment, polychemotherapy.

References

1. Danielle L. Drayton, Shan Liao, Rawad H. Mounzer, Nancy H. Ruddle. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunology*. 2006; 7: 344–353. DOI: 10.1038/ni1330.
2. Bogdanov A.N., Maksimov A.G., Sarzhevskiy V.O., Anosov N.A. Osobyie formy nekhodzhkinskikh limfom [Special forms of non-Hodgkin lymphomas]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5 (3): 216–222. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19394692> (in Russian).
3. Stefanovic A., Morgensztern D., Fong T., Lossos I.S. Pulmonary marginal zone lymphoma: a single centre experience and review of the SEER database. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49 (7): 1311–1320. Available at: <https://doi.org/10.1080/10428190802064933>.
4. Ahmed S., Kussick S.J., Siddiqui A.K., Bhuiya T.A., Khan A., Sarewitz S., Steinberg H., Sison C.P., Rai K.R. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *Eur. J. Cancer*. 2004; 40 (9): 1320–1326. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.02.006>.

5. Isaacson P.G., Spencer J. The biology of low grade MALT lymphoma. *J. Clin. Pathol.* 1995; 48 (5): 395–397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC502609/>.
6. Chan J.K., Banks P.M., Cleary M.L., Delsol G., De Wolf-Peeters C. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995; 103 (5): 543–560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/issues/16085/>.
7. Morozova A.K., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E. MALT-лимфома с поражением легкого: клиническое наблюдение и обзор литературы [Pulmonary MALT-lymphoma: case report and literature review]. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2013; 6 (3): 282–288 (in Russian).
8. Brito-Zerón P., Kostov B., Fraile G., Caravia-Durán D., Maure B. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J. Hematol. Oncol.* 2017; 10 (1). DOI: 10.1186/s13045-017-0464-5.
9. Yasutaka Watanabe, Shinichiro Koyama, Chihiro Miwa, Shinya Okuda, Yoshihiko Kanai, Kenji Tetsuka, Mitsuhiro Nokubi, Yoh Dobashi, Yoshinori Kawabata, Yoshinobu Kanda, Shunsuke Endo. Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in Sjögren's Syndrome Showing Only the LIP Pattern Radiologically. *Intern. Med.* 2012; 51 (5): 491–495. Available at: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6242>.
10. Pan Hellenic. BALT lymphoma: a 15-year retrospective study – difficulties in diagnosis-identification. *Journal of Thoracic Disease.* 2015; 7 (suppl. 1). Available at: <http://jtd.amegroups.com/article/view/3884/4276>.
11. Bilici A., Seker M., Ustaalioglu B.B., Canpolat N., Salepci T., Gumus M. Pulmonary BALT lymphoma successfully treated with eight cycles weekly rituximab: report of first case and F-18 FDG PET/CT images. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (4): 574–576. Available at: <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.4.574>.
12. Simona Sammassimo, Giancarlo Pruneri, Giovanna Andreola, Juan Montoro, Sara Steffanoni. A retrospective international study on primary extranodal marginal zone lymphoma of the lung (BALT lymphoma) on behalf of International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). *Hematological Oncology.* 2016; 34 (4): 177–183. DOI: 10.1002/hon.2243.
13. Vanden Eynden F., Fadel E., de Perrot M., de Montpreville V., Mussot S., Darteville P. Role of surgery in the treatment of primary pulmonary B-cell lymphoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 236–240. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.08.026>.
14. Tsang R.W., Gospodarowicz M.K., Pintilie M., Bezjak A., Wells W., Hodgson D.C., Crump M. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 50 (5): 1258–1264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11483337>.
15. Hideomi Yamashita, Naoya Murakami, Hiroshi Igaki, Kuni Ohtomo. Radiotherapy for 41 patients with stages I and II MALT lymphoma: A retrospective study. *Radiotherapy and Oncology.* 2008; 87 (3): 412–417. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2008.03.012>.
16. Aguiar Bujanda D., Bohn Sarmiento U., Saura Grau S., Rodriguez Franco C., Aguiar Morales J., Show More. Clinical activity of rituximab with either CHOP or CVP in MALT lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27 (15S). DOI: 10.1200/jco.2009.27.15s.e19530.
17. Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Yu Akahoshi, Hirofumi Nakano. Reduced-dose (two-thirds) R-CHOP chemotherapy for elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *J. Chemother.* 2015; 27 (2): 99–105. Available at: <https://doi.org/10.1179/1973947814Y.0000000219>.
18. Ian W. Flinn, Richard van der Jagt, Brad S. Kahl, Peter Wood. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014; 123 (19): 2944–2952. Available at: <https://dx.doi.org/10.1182%2Fblood-2013-11-531327>.
19. Starr A.G., Caimi P.F., Fu P., Massoud M.R., Meyerson H., Hsi E.D. Dual institution experience of nodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes in the rituximab era. *Br. J. Haematol.* 2016; 175 (2): 275–280. DOI: 10.1111/bjh.14228.
20. L'Hoste R.J., Filippa D.A., Lieberman P.H., Bretsky S. Primary pulmonary lymphomas (A clinicopathologic analysis of 36 cases). *Cancer.* 1984; 54: 1397–1406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6467161?dopt=Abstract>.
21. Shahid Ahmed, Steven J. Kussick, Anita K. Siddiqui, Tawfiqul A. Bhuiya, Arfa Khan, Stephen Sarewitz, Harry Steinberg, Cristina P. Sison, Kanti R. Rai. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: a clinical study of a rare disease. *European Journal Cancer.* 2004; 40 (9): 1320–1326. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2004.02.006>.

УДК 616-002.5:616.988:312.2
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17220

ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Л.Н. Савоненкова, С.В. Анисимова,
Ю.Д. Сидорова, И.А. Сидоров, А.Ф. Чунина

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru

ВИЧ-инфекция оказывает отрицательное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. При ее сочетании с туберкулезом значительно повышается летальность как при впервые выявленном заболевании, так и при рецидивах. Начиная с 2015 г. умершие с туберкулезом, коморбидным с ВИЧ-инфекцией IVБ и IVВ стадий, регистрируются как умершие от ВИЧ-инфекции. Это искусственно занижает показатель смертности от туберкулеза, маскирует структуру и непосредственные причины летальных исходов.

Цель исследования – изучить структуру летальности больных туберкулезом в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Анализировали протоколы вскрытия 87 больных туберкулезом за 2012 г. и 107 – за 2017 г., отобранные сплошной выборкой. Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6.0 for Windows (StatSoft® Inc., США, 2001).

Результаты. Снижился возраст умерших и повысился удельный вес женщин; в 2,5 раза (до 14,9 %) снизилось число умерших с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, но в 6,8 и 1,7 раза (до 7,5 и 55,1 %) возросло количество умерших с казеозной пневмонией и диссеминированной/милиарной формами; вдвое (до 75,7 %) возросло число умерших с туберкулезом с вовлечением других органов и в 7,3 раза (до 33,6 %) – с вовлечением лимфатической системы; в 1,9 раза (до 53,3 %) повысилась коморбидность с двумя заболеваниями; в 1,6 раза (до 72,0 %) увеличилось число умерших с ВИЧ-инфекцией. Основные причины смерти при туберкулезе – инфекционно-токсический шок (72,9 %) и полиорганная недостаточность (8,4 %).

Ключевые слова: туберкулез, летальность, ВИЧ-инфекция.

Введение. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в России с 2005 г. повысилась в 2,5 раза, что стало оказывать существенное отрицательное влияние на эпидемическую ситуацию по туберкулезу. Одна из важных причин этого влияния – общность ключевого звена патогенеза ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а именно снижение количества СД4-лимфоцитов [1–6]. Каждый шестой-седьмой впервые выявленный больной туберкулезом житель России является ВИЧ-инфицированным, а распространенность ВИЧ-инфекции среди контингентов больных туберкулезом составляет 9,9 % [7, 8]. ВИЧ-инфекция повысила летальность в 4,8 раза при впервые выявленном туберкулезе и в 2,7 раза при его рецидивах [9].

Распространенность туберкулеза уменьшается не столько вследствие излечения от

него, сколько от нарастающей смертности от ВИЧ-инфекции, которая с 2005 по 2015 г. повысилась с 1,1 до 10,6 на 100 тыс. населения. В то же время показатель смертности от туберкулеза в 2015 г. в сравнении с 2005 г. снизился с 22,6 до 9,2 на 100 тыс., т.е. в 2,5 раза. Стремительное повышение смертности от ВИЧ-инфекции и снижение смертности от туберкулеза обусловлены отчасти и тем, что с 2015 г. умершие с туберкулезом, коморбидным с ВИЧ-инфекцией IVБ и IVВ стадий, регистрируются как умершие от ВИЧ-инфекции [1, 10]. На наш взгляд, это не только искусственно занижает показатель смертности от туберкулеза, но и маскирует структуру и причины летальности.

Цель исследования. Изучить структуру летальности больных туберкулезом в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. По протоколам вскрытия 194 больных туберкулезом: 87 за 2012 г. (группа I) и 107 за 2017 г. (группа II), – отобранной сплошной выборкой, изучали гендерно-возрастные характеристики, структуру основного и сопутствующих заболеваний, осложнений и причин летальных исходов. Результаты обрабатывали при помощи программы Statistica 6.0 for Windows (StatSoft® Inc., США, 2001). Вычисляли медиану, минимальные и максимальные значения, среднюю арифметическую, стандартную ошибку, 95 % доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий между количественными показателями оценивали с помощью теста расхождений, между качественными – по критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчин и женщин в I группе – 72:15,

во II – 78:29. Если в 2012 г. количество женщин среди умерших с туберкулезом составляло 17,2 %, то в 2017 г. – 27,1 %. Возраст умерших I группы варьировал от 24 до 76 лет (медиана 42; 95 % ДИ 41,8–47,4), средний возраст составлял $45,6 \pm 1,4$ года. Возраст умерших II группы колебался от 26 до 74 лет (медиана 38; 95 % ДИ 39,8–44,5), средний возраст был $41,2 \pm 1,2$ года ($p=0,0312$). Таким образом, в условиях нарастания эпидемии ВИЧ-инфекции летальность при туберкулезе характеризуется снижением возраста с 45,6 до 41,2 года и повышением удельного веса женщин с 17,2 до 27,1 %.

Почти у всех умерших обеих групп (94,2 и 98,1 %) туберкулез протекал с вовлечением легких, у 34,5 и 75,7 % – органов других систем и в 4,5 и 33,5 % случаев – лимфатической системы (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая структура туберкулеза у умерших сравнимых групп, n (%)

Клинические формы	Группа I	Группа II	χ^2	p
Туберкулез легких, в т.ч.:	82 (94,2)	105 (98,1)	0,04	0,8450
диссеминированный	18 (20,7)	35 (32,7)	2,02	0,1555
милиарный	10 (11,5)	24 (22,4)	2,82	0,0932
казеозная пневмония	1 (1,1)	8 (7,5)	3,99	0,0459*
инфильтративный	21 (24,1)	22 (20,6)	0,38	0,5355
фиброзно-кавернозный	32 (36,8)	16 (14,9)	7,33	0,0068*
Туберкулез органов других систем, в т.ч.:	30 (34,5)	81 (75,7)	9,48	0,0021*
печени и селезенки	9 (10,3)	40 (37,4)	11,48	0,0007*
почек	2 (2,3)	18 (16,8)	9,06	0,0026*
кишечника	1 (1,1)	9 (8,4)	4,71	0,0300*
брюшины	0 (0)	8 (7,5)	6,30	0,0121*
оболочек мозга	18 (20,8)	15 (14,0)	1,07	0,3015
костей и суставов	0 (0)	4 (3,7)	3,20	0,0737
надпочечников	0 (0)	1 (0,9)	0,81	0,3682
Туберкулез лимфатических узлов, в т.ч.:	4 (4,6)	36 (33,6)	16,94	0,0000*
внутригрудных	3 (3,4)	2 (1,9)	0,45	0,5014
внутрибрюшных и забрюшинных	1 (1,2)	32 (29,9)	20,77	0,0000*
периферических	0 (0)	6 (5,6)	4,76	0,0291*

Примечание. * – различия между группами достоверны.

Туберкулез легких регистрировали в группах с одинаковой частотой (табл. 1). Однако во II группе его фиброзно-кавернозную форму диагностировали в 2,5 раза реже ($\chi^2=7,33$; $p=0,0068$), а казеозную пневмонию – в 6,8 раза чаще ($\chi^2=3,99$; $p=0,0459$). Несмотря на то что различия в частоте диссеминированной и милиарной форм туберкулеза легких по отдельности в группах оказались недостоверными, в сумме эти формы во II группе отмечались в 1,7 раза чаще ($\chi^2=3,98$; $p=0,0460$).

Во II группе в туберкулезный процесс органы других систем вовлекались в 2,2 раза чаще, чем в первой ($\chi^2=9,48$; $p=0,0021$), причем у 13,0 % больных – двух систем одновременно ($\chi^2=10,79$; $p=0,0010$). В 2017 г. в каждом третьем случае диагностирован туберкулез печени и/или селезенки, что в 3,6 раза чаще, чем в 2012 г. ($\chi^2=11,48$; $p=0,0007$), в каждом шестом случае – почек – в 7,3 раза чаще ($\chi^2=9,06$; $p=0,0026$), в каждом двенадцатом случае – кишечника – в 7,6 раза чаще ($\chi^2=4,71$; $p=0,0300$). В обеих группах встречался туберкулез оболочек мозга, в т.ч. в виде изолированных форм, т.е. без вовлечения легких или каких-либо других органов,

без достоверных различий между группами ($\chi^2=1,92$; $p=0,1655$) (табл. 1).

Среди умерших II группы туберкулез лимфатической системы диагностировался в 7,3 раза чаще, чем в I ($\chi^2=16,94$; $p=0,0000$). При этом туберкулез внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов – в 25 раз чаще в сравнении с I группой ($\chi^2=20,77$; $p=0,000$). Следует отметить, что во II группе в 3,8 % случаев имело место одновременное поражение периферических и полостных лимфатических узлов.

Таким образом, в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции в структуре летальности при туберкулезе отмечено снижение в 2,5 раза (до 14,9 %) удельного веса умерших с фиброзно-кавернозной формой, но повышение в 1,7 и 6,8 раза (до 55,1 и 7,5 %) с диссеминированной/милиарной формами туберкулеза легких и казеозной пневмонией, в 2,2 раза (до 75,7 %) – с вовлечением органов других систем, в 7,3 раза (до 33,6 %) – лимфатической системы.

Сопутствующие заболевания выявлены у 78,2 % умерших первой и 86,9 % – второй группы с одинаковой частотой ($\chi^2=0,24$; $p=0,6217$) (табл. 2).

Таблица 2

**Частота и структура сопутствующих заболеваний
у умерших больных туберкулезом в сравниваемых группах, n (%)**

Сопутствующие заболевания	Группа I	Группа II	χ^2	p
Всего	68 (78,2)	93 (86,9)	0,24	0,6217
ВИЧ-инфекция	38 (43,7)	77 (72,0)	4,17	0,0410*
Другие, в т.ч.:	55 (63,2)	73 (68,2)	0,11	0,7400
хронический вирусный гепатит В/С	31 (35,6)	50 (46,7)	0,01	0,3154
алкоголизм	12 (13,8)	3 (2,8)	6,90	0,0086*
сердечно-сосудистые заболевания	7 (8,0)	5 (4,7)	0,83	0,3627
сахарный диабет	2 (2,3)	4 (3,7)	0,31	0,5763
токсический гепатит	2 (2,3)	3 (2,8)	0,05	0,8296
анемия	1 (1,1)	4 (3,7)	1,22	0,2694
хронические неспецифические заболевания легких	0 (0)	2 (1,9)	1,61	0,2041
злокачественные заболевания легких	0 (0)	2 (1,9)	1,61	0,2041

Примечание. * – различия между группами достоверны.

Следует отметить, что среди умерших II группы в 1,9 раза чаще, чем в первой, – у 57 (53,3 %) против 25 (28,7 %) – регистрировали по два сопутствующих заболевания ($\chi^2=4,93$; $p=0,0264$). В 2017 г. ВИЧ-инфекция отмечалась в 1,6 раза чаще, чем в 2012 г. ($\chi^2=4,17$; $p=0,0410$), что согласуется с литературными данными [1, 8]. Другие сопутствующие заболевания в сумме встретились в 63,2 % случаев в первой и 68,2 % во второй группе с одинаковой частотой ($\chi^2=0,11$; $p=0,7400$) (табл. 2). Вторым по значимости сопутствующим заболеванием был хронический вирусный гепатит В/С, встречающийся в группах без достоверных различий ($\chi^2=0,01$; $p=0,3154$). Другие заболевания отмечались реже и также без достоверных различий между группами.

ВИЧ-инфекция у большинства умерших (в первой группе – в 76,3 % случаев, во второй – в 87,0 %) протекала в IVB стадии ($\chi^2=0,19$; $p=0,1582$). Четвертая А и Б стадия в сумме диагностирована в 15,8 % случаев в I группе и 10,4 % – во II, пятая стадия – в 2,6 % случаев в каждой группе, в то время как третья стадия имела место только у 5,3 %

умерших I группы ($\chi^2=3,92$; $p=0,0418$). В обеих группах преобладала фаза прогрессирования без высокоактивной антиретровирусной терапии – в 77,1 и 66,7 % случаев соответственно ($\chi^2=0,22$; $p=0,6425$), что несколько меньше, чем в целом по России [8]. По результатам нашего исследования в обеих группах умерших с ВИЧ-инфекцией с одинаковой частотой – 8 из 38 (21,1 %) и 23 из 77 (30,0 %) соответственно ($\chi^2=0,19$; $p=0,659$) – зарегистрированы другие СПИД-индикаторные заболевания: орофарингомикоз, лимфома головного мозга, пневмоцистная пневмония, что оказалось несколько реже в сравнении с результатами других авторов [12–14].

Таким образом, в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции в структуре летальности при туберкулезе в 1,9 раза (до 53,3 %) повысилась коморбидность с двумя заболеваниями одновременно и в 1,6 раза (до 72 %) – с ВИЧ-инфекцией.

Наиболее частым осложнением в обеих группах была легочно-сердечная недостаточность, отмеченная в 43,7 % случаев в I группе и 47,7 % случаев во II ($\chi^2=0,11$; $p=0,7354$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота и структура осложнений туберкулеза и сопутствующих заболеваний среди умерших сравниваемых групп, n (%)

Осложнения	Группа I	Группа II	χ^2	p
Легочно-сердечная недостаточность	38 (43,7)	51 (47,7)	0,11	0,7354
Легочное кровотечение	1 (1,1)	3 (2,8)	1,55	0,2133
Туберкулез долевых бронхов	0 (0)	2 (1,9)	1,61	0,2041
Перфорация язв кишечника и/или кишечное кровотечение	0 (0)	6 (5,6)	4,76	0,0291*
Хроническая почечная недостаточность	0 (0)	4 (3,8)	3,2	0,0737
Абсцесс и аденофлегмона периферических лимфоузлов	0 (0)	3 (2,8)	2,41	0,1206
Ателектаз легкого при центральном раке	0 (0)	2 (1,9)	1,61	0,2041

Примечание. * – различия между группами достоверны.

Реже встречались легочное кровотечение, туберкулез бронхов, хроническая почечная недостаточность, абсцесс и аденофлегмона периферических лимфоузлов, ателектаз легкого

при сопутствующем центральном раке. Осложнения туберкулеза кишечника – перфорации язв и/или кровотечения – фиксировались лишь во II группе ($\chi^2=4,76$; $p=0,0291$).

Из причин летальных исходов во II группе первое место принадлежало инфекционно-токсическому шоку, составившему 3/4 (72,9 %) случаев, что в 1,6 раза чаще в сравнении с I группой ($\chi^2=4,08$; $p=0,0434$) (табл. 4). Это коррелирует с ростом генерализованных форм туберкулеза (табл. 1) и ВИЧ-инфекции (табл. 2) и соответствует данным литературы [11–14]. Во II группе в 7 раз чаще, чем в пер-

вой, причиной смерти являлась полиорганная недостаточность.

Таким образом, в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции у погибших больных туберкулезом стали чаще регистрироваться осложнения его внелегочных локализаций, а в качестве причин смерти – инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность.

Таблица 4

Причины летальных исходов у больных туберкулезом сравниваемых групп, n (%)

Причина	Группа I	Группа II	χ^2	p
Легочно-сердечная недостаточность	37 (42,5)	5 (4,8)	25,9	0,000*
Инфекционно-токсический шок	40 (46,0)	78 (72,9)	4,08	0,0434*
Отек и дислокация головного мозга	8 (9,1)	6 (5,6)	0,80	0,3723
Полиорганная недостаточность	1 (1,2)	9 (8,4)	4,71	0,0300*
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (1,2)	4 (3,7)	1,22	0,2694
Легочное кровотечение	0 (0)	3 (2,8)	2,41	0,1206
Отек легких	0 (0)	1 (0,9)	0,81	0,3682
Кардиогенный шок	0 (0)	1 (0,9)	0,81	0,3682

Примечание. * – различия между группами достоверны.

Выводы:

1. За последние 5 лет возраст умерших с туберкулезом снизился с 45,6 до 41,2 года, удельный вес женщин повысился с 17,2 до 27,1 %.

2. В структуре летальности при туберкулезе в 2,5 раза (до 14,9 %) снизился удельный вес лиц с фиброзно-кавернозной формой, но в 1,7 и 6,8 раза (до 55,1 и 7,5 %) повысился с диссеминированной/милиарной формами и казеозной пневмонией, а также в 2,2 и 7 раз (до 75,7 и 33,6 %) – с вовлечением других органов и лимфатической системы.

3. В 1,9 раза (до 53,3 %) возросла коморбидность с двумя заболеваниями одновременно и в 1,6 раза (до 72,0 %) – с ВИЧ-инфекцией, главным образом (87,0 %) 4В стадии, а также с другими СПИД-ассоциированными заболеваниями (30,0 % наблюдений).

4. Основной причиной смерти при туберкулезе явился инфекционно-токсический шок, частота встречаемости которого возросла в 1,6 раза (до 72,9 %). В 8,4 % случаев причиной смерти больных стала полиорганная недостаточность, фиксируемая в 7 раз чаще, чем 5 лет назад.

Литература

1. *Нечаева О.Б.* Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (3): 13–19.
2. *Шилова М.В.* Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения. Медицинский алфавит. 2017; 18: 5–12.
3. *Cantwell M.F., Binkin N.J.* Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: regional perspective. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1997; 1 (3): 205–214.
4. *Khan R., Abid S., Jafri W., Abbas Z.* Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. World J. Gastroenterol. 2006; 12 (39): 6371–6375.

5. *Castro R.M., Kallas E.G., Rodrigues D.S.* Interferon- γ and tumor necrosis factor- α production by CD4+ T and CD8+ T lymphocytes in AIDS patients with tuberculosis. *Clin. and Exp. Immunol.* 2005; 140 (3): 491–497.
6. *Kalou M., Sassan-Morokro M., Abouya L.* Changes in HIV RNA viral load, CD4+ T cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected tuberculosis patients in Abidjan. *J. Med. Virol.* 2005; 75 (2): 202–208.
7. *Цыбикова Э.Б., Владимиров А.В.* Анализ смертности от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в субъектах Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких.* 2015; 12: 37–43.
8. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е.* Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (9): 8–18.
9. *Синицын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е.* Сравнительная оценка эффективности лечения больных туберкулезом в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2016; 5: 18–25.
10. *Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е.* Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Ч. 2. Смертность от туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (7): 8–16.
11. *Решетников М.Н., Скопин М.С., Синицын М.В.* Выбор хирургической тактики при перфоративных туберкулезных язвах кишечника у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (9): 19–24.
12. *Богородская Е.М., Синицын М.В., Белиловский Е.М., Борисов С.Е.* Влияние ВИЧ-инфекции на структуру впервые выявленных больных туберкулезом, зарегистрированных в городе Москве. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (10): 17–26.
13. *Пузырева Л.В., Мордык А.В., Руденко С.А.* Влияние ВИЧ-инфекции и гендерных различий на формирование летальности пациентов противотуберкулезного стационара. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (6): 30–35.
14. *Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Герасимов Л.Н.* Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (6): 36–40.

MORTALITY OF TUBERCULOSIS PATIENTS DURING HIV-INFECTION EPIDEMIC

L.N. Savonenkova, S.V. Anisimova, Yu.D. Sidorova, I.A. Sidorov, A.F. Chunina

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru

HIV infection has a negative impact on the tuberculosis epidemical situation. When it is combined with tuberculosis, the mortality rate increases significantly both among patients with the newly diagnosed disease and with the disease recurrence. Since 2015, those who died of tuberculosis associated with stage 4 HIV infection are registered as deceased from HIV infection. This artificially understates the death rate from tuberculosis, conceals the structure and immediate causes of death.

The aim of the paper is to study the structure of mortality in tuberculosis patients during HIV infection epidemic.

Materials and Methods. The authors analyzed protocols of 87 tuberculosis patient autopsies (2012) and 107 autopsies (2017), selected by continuous sampling. Statistica 6.0 for Windows (StatSoft® Inc., USA, 2001) was used to process the results obtained.

Results. The age of the deceased persons decreased and the proportion of women increased. The number of deaths from fibrous-cavernous pulmonary tuberculosis decreased by 2.5 times (up to 14.9 %), the number of deaths from caseous pneumonia and disseminated/miliary forms increased by 6.8 and 1.7 times (up to 7.5 and 55.1 %). The number of deaths due to failure of other organs doubled (up to 75.7 %) and the number of those who died of lymphatic system diseases increased by 7.3 times (up to 33.6 %). Association with two diseases increased by 1.9 times (up to 53.3 %). The number of deaths from HIV infection increased by 1.6 times (up to 72.0 %). The main causes of death in tuberculosis patients were infectious shock (72.9 %) and multi-organ failure (8.4 %).

Keywords: tuberculosis, mortality, HIV infection.

References

1. Nechaeva O.B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu sredi lits s VICH-infektsiy v Rossiyskoy Federatsii [The epidemic situation associated with tuberculosis among HIV-infected patients in the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (3): 13–19 (in Russian).
2. Shilova M.V. Epidemiologicheskaya situatsiya s tuberkulezom v Rossiyskoy Federatsii i taktika organizatsii protivotuberkuleznoy pomoshchi naseleniyu v nachal'nyy period ee uluchsheniya [Epidemiological situation with tuberculosis in the Russian Federation and organization of antituberculous care for the population during the initial period of its improvement]. *Meditinskiy alfavit*. 2017; 18: 5–12 (in Russian).
3. Cantwell M.F., Binkin N.J. Impact of HIV on tuberculosis in sub-Saharan Africa: regional perspective. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1997; 1 (3): 205–214.
4. Khan R., Abid S., Jafri W., Abbas Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (39): 6371–6375.
5. Castro R.M., Kallas E.G., Rodrigues D.S. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α production by CD4+ T and CD8+ T lymphocytes in AIDS patients with tuberculosis. *Clin. and Exp. Immunol.* 2005; 140 (3): 491–497.
6. Kalou M., Sassan-Morokro M., Abouya L. Changes in HIV RNA viral load, CD4+ T cell counts, and levels of immune activation markers associated with anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected tuberculosis patients in Abidjan. *J. Med. Virol.* 2005; 75 (2): 202–208.
7. Tsybikova E.B., Vladimirov A.V. Analiz smertnosti ot tuberkuleza i VICH-infektsii v sub"ektakh Rossiyskoy Federatsii [Analysis of tuberculosis and HIV infection mortality in the subjects of the Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 12: 37–43 (in Russian).
8. Vasil'eva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E. Tuberkulez, sochetanny s VICH-infektsiy, v stranakh mira i v Rossiyskoy Federatsii [Tuberculosis associated with HIV infection in the Russian Federation and all over the world]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (9): 8–18 (in Russian).
9. Sinitsyn M.V., Belilovskiy E.M., Borisov S.E. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti lecheniya bol'nykh tuberkulezom v zavisimosti ot nalichiya VICH-infektsii [Comparative evaluation of tuberculosis patients depending on the HIV status]. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya*. 2016; 5: 18–25 (in Russian).
10. Vasil'eva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E. Zabolevaemost', smertnost' i rasprostranennost' kak pokazateli bremeni tuberkuleza v regionakh VOZ, stranakh mira i v Rossiyskoy Federatsii. Chast' 2. Smertnost' ot tuberkuleza [Morbidity, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis in WHO regions, the Russian Federation and all over the world. Part 2. Mortality from tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (7): 8–16 (in Russian).
11. Reshetnikov M.N., Skopin M.S., Sinitsyn M.V. Vybhor khirurgicheskoy taktiki pri perforativnykh tuberkuleznykh yazvakh kishchnika u bol'nykh VICH-infektsiy [Choice of surgical tactics in perforated tuberculosis ulcers of the intestine in patients with HIV infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (9): 19–24 (in Russian).
12. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovskiy E.M., Borisov S.E. Vliyanie VICH-infektsii na strukturu vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom, zaregistrirovannykh v gorode Moskve [Influence of HIV infection on the structure of newly diagnosed tuberculosis patients registered in Moscow]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (10): 17–26 (in Russian).
13. Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A. Vliyanie VICH-infektsii i gendernykh razlichiy na formirovanie letal'nosti patsientov protivotuberkuleznogo statsionara [Influence of HIV infection and gender differences on mortality of patients in an anti-tuberculosis center]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (6): 30–35 (in Russian).
14. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. Vyrazhennost' sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bol'nykh tuberkulezom, assotsiirovannym s VICH-infektsiy [Systemic inflammatory response in patients with tuberculosis associated with HIV infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (6): 36–40 (in Russian).

УДК 616.718.49:615.835.3:577.125.33
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17221

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

А.Н. Захватов¹, А.Н. Беляев¹, Т.В. Тарасова¹, А.М. Аванесов²,
И.А. Захаркин¹, А.А. Чекмаева¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

e-mail: zachvatan78@mail.ru

При травматическом повреждении суставов развивается асептическое воспаление приводит к формированию цитокинового дисбаланса.

Цель – изучение влияния перорального применения нимесулида и внутрисуставного введения озона на показатели цитокинового профиля в условиях экспериментального посттравматического артрита.

Материалы и методы. 72 белым крысам моделировали травматическое повреждение сустава. Животные были разделены на 3 группы. I группа – интактные (12 крыс), во II (30 крыс) и III (30 крыс) группах осуществлялось моделирование повреждения сустава. Животные II группы лечение не получали. В III группе назначалось зондовое пероральное введение нимесулида в дозе 2 мг/кг (10 дней) и внутрисуставное введение озono-кислородной смеси в концентрации озона 15 мг/л (5 сеансов). Цитокиновый профиль оценивался по содержанию провоспалительных (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17), противовоспалительных (IL-4, IL-10) и регуляторного (IL-2) цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Моделирование травматического повреждения сустава приводило к формированию цитокинового дисбаланса, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с одновременной избыточной генерацией противовоспалительных медиаторов цитокиновой сети.

Терапия нимесулидом в комбинации с внутрисуставной озонотерапией уменьшала проявления воспалительной реакции. Концентрация провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6 уменьшилась на 37,06, 25,32, 35,33 и 29,19 % соответственно относительно группы сравнения. На этом фоне наблюдалось снижение уровня противовоспалительных (IL-4 и IL-10) и регуляторного (IL-2) цитокинов на 57,74, 52,42 и 58,12 %.

Выводы. При посттравматическом артрите отмечается рост концентрации провоспалительных цитокинов с чрезмерной активацией противовоспалительных медиаторов воспаления. Комбинированная терапия нимесулидом с озоном способствовала снижению уровня показателей цитокинового профиля, ограничивая развитие посттравматического воспаления и формирование деструктивных изменений хряща и синовиальной оболочки.

Ключевые слова: посттравматический артрит, цитокины, нимесулид, озон.

Введение. Травма сустава инициирует развитие асептического воспаления, в условиях которого нарушается физиологическое равновесие между провоспалительными (IL-1, TNF- α , IL-6) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, INF γ , лактоферрин) цитокинами [1, 2]. Под влиянием провоспалительных цитокинов увеличивается выработка активных метаболитов и медиаторов воспаления, таких как PGE₂, повышающих активность процес-

сов свободнорадикального окисления липидов [3]. Повреждение функционально активных хондроцитов приводит к высвобождению синтезируемых ими протеолитических ферментов (матриксные протеиназы, коллагеназы), которые вызывают деструкцию коллагена и протеогликанов хрящевой ткани [4, 5]. Данные изменения усиливают дегенеративные процессы в суставе и ведут к развитию посттравматического артрита [6, 7].

В настоящее время доказана роль цитокинов в деструкции суставных тканей при остеоартрозе, однако механизмы активации и направленность цитокиноопосредованных реакций при травматических повреждениях исследованы недостаточно [8, 9]. Исходя из этого оценка цитокинового статуса и патогенетическая коррекция развивающихся нарушений являются важными составляющими диагностики и терапии посттравматических изменений тканей сустава [10–12].

Цель исследования. Изучение влияния перорального применения нимесулида и внутрисуставного введения озона на показатели цитокинового профиля в условиях экспериментального посттравматического артрита.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 72 белых нелинейных крысах обоего пола массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». Исследования были одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 44 от 18.11.2016). Животные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 12 интактных животных. Животным второй (30 крыс) и третьей групп (30 крыс) под комбинированной анестезией (золетил-100 в дозе 0,05 мг/кг и ксилазина гидрохлорид в дозе 1 мг/кг внутримышечно) моделировали повреждение коленного сустава механическим путем в модификации Г.М. Дубровина [13]. В асептических условиях рассекали кожу и капсулу сустава. В полость сустава вводили иглу Дюфо, обточенную под углом 90° и ориентированную на хрящ внутреннего мыщелка бедренной кости. Ввинчивающими движениями перфорировали суставной хрящ до упора в субхондральную кость, затем иглу удаляли. Получение фрагмента суставного хряща контролировали мандреном. Швы на рану накладывали через все слои. Животные II группы после моделирования травмы лечение не получали. В III группе проводилось комбинированное лечение: применение нимесулида в дозе 2 мг/кг ежедневно в течение 10 дней и внутрисуставное введение озона-

кислородной смеси в концентрации озона на выходе из аппарата 15 мг/л через день в объеме 0,2 мл (5 сеансов). Исследования проводили на 3, 15, 28-е сут. Из эксперимента животные выводились под наркозом путем декапитации.

Цитокиновый профиль оценивали в эксперименте по содержанию провоспалительных (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17), противовоспалительных (IL-4, IL-10) и регуляторного (IL-2) цитокинов в сыворотке крови животных методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы, используемой в качестве индикаторного фермента. Регистрацию результатов производили иммуноферментным анализатором Multiscan. Для исследования цитокинов применяли набор реагентов Bender Medsystems (Австрия). Уровень цитокинов выражали в пикограммах на мл (пг/мл). Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Изменения считали достоверными при $p < 0,05$; 0,01; 0,001.

Результаты. При моделировании травматического повреждения коленного сустава наблюдалось нарушение динамического равновесия про- и противовоспалительных цитокинов. В группе II оценка провоспалительных цитокинов в сыворотке выявила их рост в динамике всего эксперимента. К 3-м сут происходило значительное повышение содержания провоспалительных цитокинов в плазме лабораторных животных: уровни TNF- α , IL-1 β и IL-17 выросли в среднем в 3 раза ($p < 0,001$), IL-6 – в 2,5 раза ($p < 0,001$) относительно значений интактной группы, что, по-видимому, связано с активацией воспалительного процесса в поврежденном суставе (табл. 1).

На этом фоне уровень IL-2 увеличился в 3,3 раза, IL-4 – в 2,6 раза ($p < 0,001$), IL-10 – в 3,1 раза ($p < 0,001$) относительно данных интактной группы животных, что, видимо, носит компенсаторный характер и направлено на снижение активности провоспалительных медиаторов с целью ограничения воспалительного процесса в травмированном суставе (табл. 1).

Таблица 1

Изменение некоторых показателей цитокинового профиля при посттравматическом артрите в эксперименте

Показатель	Интактная группа (n=12)	Группа сравнения		
		3-и сут (n=10)	15-е сут (n=10)	28-е сут (n=10)
TNF- α , пг/мл	48,69 \pm 0,72	174,06 \pm 3,52 p<0,001	155,08 \pm 2,67 p<0,001 p ₁ <0,01	148,49 \pm 2,01 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
IL-1 β , пг/мл	35,61 \pm 0,41	109,32 \pm 2,47 p<0,001	98,38 \pm 2,22 p<0,001 p ₁ <0,01	87,76 \pm 2,13 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
IL-6, пг/мл	57,43 \pm 0,70	143,74 \pm 4,18 p<0,001	132,98 \pm 3,17 p<0,001 p ₁ <0,01	127,94 \pm 2,35 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
IL-17, пг/мл	21,43 \pm 0,72	63,65 \pm 1,57 p<0,001	55,45 \pm 1,42 p<0,001 p ₁ <0,01	48,52 \pm 1,57 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
IL-2, пг/мл	62,72 \pm 1,22	201,91 \pm 5,62 p<0,001	231,16 \pm 4,74 p<0,001 p ₁ <0,001	223,46 \pm 4,03 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
IL-4, пг/мл	6,59 \pm 0,34	16,51 \pm 0,73 p<0,001	17,66 \pm 0,59 p<0,001 p ₁ >0,05	19,25 \pm 0,64 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
IL-10, пг/мл	17,04 \pm 0,88	51,03 \pm 1,53 p<0,001	54,44 \pm 1,43 p<0,001 p ₁ >0,05	58,39 \pm 1,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с нормой; p₁ – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы на 3-и сут; p₂ – достоверность различий по сравнению с показателями этой же серии на 15-е сут.

К 15-м сут эксперимента содержание провоспалительных цитокинов оставалось значительно повышенным по сравнению с показателями интактной группы (в 3 раза), несмотря на некоторое достоверное снижение деструктивных пулов цитокиновой сети относительно 3-х сут. Уровни TNF- α , IL-1 β и IL-17 снизились на 10,21 (p₁<0,01), 10,30 (p₁<0,01) и 12,32 % (p₁<0,01) соответственно (табл. 1). Однако на фоне уменьшения активности провоспалительных цитокинов наблюдалось дальнейшее увеличение содержания

регуляторного цитокина IL-2 – на 15,27 % (p₁<0,001). Не произошло ограничения роста и противовоспалительных медиаторов. Концентрации IL-10 и IL-4 достоверно не отличались от аналогичных показателей 3-х сут (p₁>0,05) (табл. 1).

К 28-м сут эксперимента отмечалась тенденция, направленная на некоторое уменьшение содержания деструктивных цитокинов: уровень IL-1 β снизился на 10,2 % (p₂<0,05), IL-17 – на 14,03 % (p₂<0,01). Уровни TNF- α и IL-6 достоверно не отличались от

аналогичных показателей 15 сут ($p_2 > 0,05$) (табл. 1). Содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-17 и IL-6 к концу эксперимента по отношению к данным группы интактных животных по-прежнему оставалось повышенным в 2,3 ($p < 0,001$), 3,1 ($p < 0,001$), 2,3 ($p < 0,001$) и 2,3 раза ($p < 0,001$) соответственно (табл. 1). Противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 в группе сравнения превышали значения интактных животных в 3,1 ($p < 0,001$) и 3,5 раза ($p < 0,001$)

соответственно. Также сохранялся высокий уровень регуляторного цитокина IL-2, который превышал интактные значения в 3,6 раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

При комбинации зондового внутрижелудочного введения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии (группа III) к 3-м сут эксперимента значимых достоверных изменений показателей цитокинового профиля относительно группы сравнения II не выявлено ($p_3 > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей цитокиновой сети при посттравматическом артрите в эксперименте на фоне комбинированного применения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии

Показатель	3-и сут (n=10)	15-е сут (n=10)	28-е сут (n=10)
TNF- α , пг/мл	176,52 \pm 2,36 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	118,76 \pm 1,94 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	93,46 \pm 1,78 $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IL-1 β , пг/мл	102,32 \pm 2,26 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	77,02 \pm 1,43 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	65,54 \pm 1,75 $p < 0,001$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
IL-6, пг/мл	132,86 \pm 3,38 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	110,56 \pm 2,23 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	90,74 \pm 1,98 $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IL-17, пг/мл	60,68 \pm 1,11 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	40,41 \pm 1,62 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	31,38 \pm 0,97 $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IL-2, пг/мл	202,53 \pm 4,38 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	132,86 \pm 3,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	93,57 \pm 2,16 $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
IL-4, пг/мл	17,08 \pm 0,65 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	10,21 \pm 0,48 $p < 0,001$ $p_1 > 0,001$ $p_3 < 0,001$	8,14 \pm 0,32 $p < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,001$
IL-10, пг/мл	50,74 \pm 1,07 $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	35,28 \pm 0,86 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	27,78 \pm 0,94 $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с нормой; p_1 – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы на 3-и сут; p_2 – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы на 15-е сут; p_3 – достоверность различий по сравнению с показателями группы II в аналогичные сроки.

Но уже к 15-м сут комбинированного введения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии определялось значительное снижение медиаторов воспалительной реакции относительно группы сравнения II. Об этом свидетельствовало уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-17 и IL-6 на 23,42 ($p_3 < 0,001$), 21,71

($p_3 < 0,001$), 27,12 ($p_3 < 0,001$) и 16,86 % ($p_3 < 0,001$) соответственно. Параллельно происходило снижение уровня противовоспалительных цитокинов по отношению к группе сравнения II: IL-4 – на 42,19 % ($p_3 < 0,001$), IL-10 – на 35,19 % ($p_3 < 0,001$). Уровень регуляторного IL-2 снизился на 42,52 % ($p_3 < 0,001$) (табл. 2).

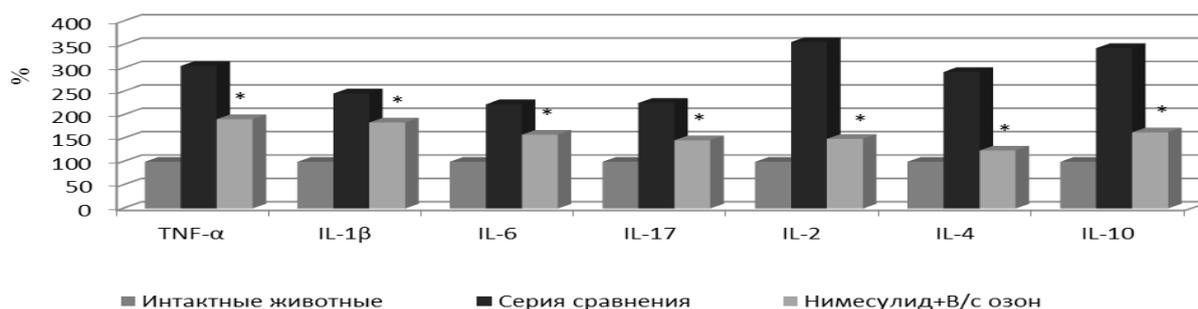


Рис. 1. Показатели цитокинового профиля в плазме при посттравматическом артрите в эксперименте на 28-е сут комбинированного применения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии.

Примечание. * – достоверность различий по отношению к показателям группы сравнения II ($p_3 < 0,001$)

На 28-е сут эксперимента наблюдалась дальнейшая динамика снижения показателей цитокинового профиля. Содержание провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6 уменьшилось на 37,06 ($p_3 < 0,001$), 25,32 ($p_3 < 0,001$), 35,33 ($p_3 < 0,001$) и 29,19 % ($p_3 < 0,001$) соответственно относительно величин группы сравнения II. Уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 снизились на 57,74 ($p_3 < 0,001$) и 52,42 % ($p_3 < 0,001$). Содержание регуляторного цитокина IL-2 уменьшилось на 58,12 % ($p_3 < 0,001$) (рис. 1).

Обсуждение. Таким образом, травматическое повреждение сустава в эксперименте приводит к развитию воспалительного процесса с формированием цитокинового дисбаланса, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с одновременной избыточной генерацией противовоспалительных медиаторов цитокиновой сети с сохраняющимся вышеуказанным разобщением к концу эксперимента. Указанные изменения, возможно, отражают усиление цитотоксических реакций с активацией лейкоцитов, тканевых макрофагов, синовиоцитов и нара-

стание процессов агрессии хрящевой ткани, неразрывно связанных с процессами свободнорадикального окисления. Это может свидетельствовать об усилении процессов вторичной альтерации гиалинового хряща и синовиальной оболочки сустава, а образующиеся фрагменты коллагена и протеогликанов усиливают катаболические процессы в суставе и способствуют переходу воспаления в хроническую форму, нарушая процессы репарации хрящевой ткани и синовиальной оболочки и приводя к прогрессированию посттравматического деформирующего остеоартроза.

Пероральное зондовое введение нимесулида в комбинации с внутрисуставным введением озона оказывало значительное влияние на показатели цитокинового профиля, способствуя снижению активности воспалительной реакции, что определялось по уменьшению провоспалительных и противовоспалительных пулов интерлейкинов. Видимо, это обусловлено потенцированием их лечебного эффекта за счет воздействия на различные звенья патогенеза посттравматического артрита.

Выводы:

1. Травматическое повреждение приводит к развитию вторичного воспаления в суставе, в результате которого формируется цитокиновый дисбаланс, о чем свидетельствовал рост провоспалительных цитокинов с одновременной гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов.

2. Комбинированная терапия нимесулидом с внутрисуставным введением озона позволяет эффективно корректировать нарушения цитокинового профиля, ингибируя активность посттравматических альтернативных процессов в суставе.

Литература

1. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания. Травма. 2016; 1: 99–105.
2. Ren G. Serum and synovial fluid cytokine profiling in hip osteoarthritis: distinct from knee osteoarthritis and correlated with pain. BMC musculoskeletal disorders. 2018; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12891-018-1955-4.
3. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Аткина Н.А. Коррекция нарушений процессов свободнорадикального окисления и метаболизма коллагена суставного хряща при экспериментальной травме коленного сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2016; 3 (19): 45–49.
4. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81.
5. Shah G. Ozone Therapy in joint pathology. Journal of Ozone Therapy. 2018; 2 (2). DOI: 10.7203/jo3t.2.2.2018.11150.
6. Величина А.Б., Нахаев В.И., Дужинская Ю.В., Ярыгин Н.В. Роль динамики цитокинов в крови и синовиальной жидкости в посттравматическом периоде у пациентов с деформирующим остеоартрозом. Хирург. 2015; 5–6: 25–30.
7. Rai M.F. Post-traumatic osteoarthritis in mice following mechanical injury to the synovial joint. Scientific Reports. 2017; 7: 45223. DOI: 10.1038/srep45223.
8. Власенко А.Н. Остеоартроз: современное состояние проблемы. Врач. 2016; 10: 2–7.
9. Клековкина Е.В., Немцов Б.Ф. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. Цитокины и воспаление. 2006; 5 (3): 49–54.
10. Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И. Концентрации цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости. Гений ортопедии. 2017; 4: 450–454. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-450-454.
11. Бархоткина Т.М., Томашевский Е.С. Метод оценки эффективности озонотерапии. Медицинский альманах. 2013; 3: 31–32.
12. Бурмакова Г.М., Савченко А.М. Внутрисуставная озонотерапия в комплексном лечении коксартроза. Медицинский совет. 2011; 7 (8): 35–38.
13. Дубровин Г.М., Блинков Ю.А., Нетяга С.В., Нетяга А.А. Обоснование применения миелопида для профилактики посттравматического остеоартроза (экспериментальное исследование). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005; 2: 60–62.

PATHOGENETIC CORRECTION OF CYTOKINE DISBALANCE IN EXPERIMENTAL POSTTRAUMATIC ARTHRITIS

A.N. Zakhvatov¹, A.N. Belyaev¹, T.V. Tarasova¹, A.M. Avanesov²,
I.A. Zakharkin¹, A.A. Chekmaeva¹

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia

e-mail: zachvatan78@mail.ru

In case of traumatic joint damage, developing aseptic inflammation leads to cytokine imbalance.

The goal of this paper is to study the effect of oral nimesulide administration and intra-articular ozone administration on cytokine profile in experimental posttraumatic arthritis.

Materials and Methods. The authors modelled traumatic joint damage in 72 white rats. The animals were divided into 3 groups. Group 1 consisted of 12 intact rats. In Group 2 (30 rats) and Group 3 (30 rats) the modeling of joint damage was achieved. Group 2 did not receive any treatment. In Group 3, oral administration of nimesulide (2 mg/kg per 10 days) and intra-articular administration of the ozone-oxygen mixture in ozone concentration (15 mg/l, 5 sessions) were administered. The cytokine profile was assessed by the content of proinflammatory (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17), anti-inflammatory (IL-4, IL-10) and regulatory (IL-2) cytokines by enzyme-linked immunosorbent assay. The statistical processing of the results was carried out using Student's t-test.

Results. Modeling of traumatic joint damage led to cytokine imbalance characterized by hyperproduction of pro-inflammatory cytokines with simultaneous excessive generation of anti-inflammatory mediators of the cytokine network.

Nimesulide therapy in combination with intraarticular ozone therapy reduced the signs of the inflammatory response. The concentration of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6 decreased by 37.06, 25.32, 35.33 and 29.19 %, respectively, relative to the reference group. Moreover, the level of anti-inflammatory (IL-4 and IL-10) and regulatory (IL-2) cytokines decreased by 57.74, 52.42 and 58.12 %.

Conclusion. In posttraumatic arthritis the authors observed an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines with excessive activation of anti-inflammatory mediators. Combined nimesulide-ozone therapy contributed to a decrease in cytokine profile, limiting the development of posttraumatic inflammation and the formation of destructive changes in cartilage and synovial membrane.

Keywords: posttraumatic arthritis, cytokines, nimesulide, ozone.

References

1. Golovach I.Yu., Zazirnyy I.M., Semeniv I.P. Posttravmaticheskiy osteoartrit: vospalitel'nye, kletochnye i biomekhanicheskie mekhanizmy progressirovaniya zabolevaniya [Post-traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biomechanical mechanisms of disease development]. *Travma*. 2016; 1: 99–105 (in Russian).
2. Ren G. Serum and synovial fluid cytokine profiling in hip osteoarthritis: distinct from knee osteoarthritis and correlated with pain. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12891-018-1955-4.
3. Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Atkina N.A. Korrektsiya narusheniy protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya i metabolizma kollagena sustavnogo khryashcha pri eksperimental'noy travme kolennogo sustava [Correction of free radical oxidation processes and collagen metabolism of articular cartilage in experimental knee joint trauma]. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2016; 3 (19): 45–49 (in Russian).
4. Karateev A.E., Lila A.M. Osteoartrit: sovremennaya klinicheskaya kontseptsiya i nekotorye perspektivnye terapevticheskie podkhody [Osteoarthritis: current clinical concept and promising therapeutic approaches]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (1): 70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81 (in Russian).
5. Shah G. Ozone Therapy in joint pathology. *Journal of Ozone Therapy*. 2018; 2 (2). DOI: 10.7203/jo3t.2.2.2018.11150.
6. Velichkina A.B., Nakhaev V.I., Duzhinskaya Yu.V., Yarygin N.V. Rol' dinamiki tsitokinov v krovi i sinovial'noy zhidkosti v posttravmaticheskom periode u patsientov s deformiruyushchim osteoartrozom [Cytokine dynamics in blood and synovial fluid in post-traumatic patients with deforming osteoarthritis]. *Khirurg*. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).

7. Rai M.F. Post-traumatic osteoarthritis in mice following mechanical injury to the synovial joint. *Scientific Reports*. 2017; 7: 45223. DOI: 10.1038/srep45223.
8. Vlasenko A.N. Osteoartroz: sovremennoe sostoyanie problem [Osteoarthritis: modern state of the problem]. *Vrach*. 2016; 10: 2–7 (in Russian).
9. Klekovkina E.V., Nemtsov B.F. Mediatory immunnogo vospaleniya v krovi i sinovial'noy zhidkosti u bol'nykh osteoartrozom i revmatoidnym artritom [Immune inflammation mediators in blood and synovial fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis]. *TSitokiny i vospalenie*. 2006; 5 (3): 49–54 (in Russian).
10. Chepeleva M.V., Chegurov O.K., Kuznetsova E.I. Kontsentratsii tsitokinov v perifericheskoy krovi i sinovial'noy zhidkosti patsientov s deformiruyushchim osteoartrozom kolennogo sustava v zavisimosti ot velichiny defekta vnutrennego myshchelka bol'shebertsovoy kosti [Cytokine concentration in peripheral blood and synovium in patients with deforming arthritis of the knee with regard to defect size of the medial tibial condyle]. *Geniy ortopedii*. 2017; 4: 450–454. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-450-454 (in Russian).
11. Barkhotkina T.M., Tomashevskiy E.S. Metod otsenki effektivnosti ozonoterapii [Method for evaluating ozone therapy efficacy]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013; 3: 31–32 (in Russian).
12. Burmakova G.M., Savchenko A.M. Vnutrisustavnaya ozonoterapiya v kompleksnom lechenii koksartroza [Intra-articular ozone therapy in complex treatment of coxarthrosis]. *Meditsinskiy sovet*. 2011; 7 (8): 35–38 (in Russian).
13. Dubrovin G.M., Blinkov Yu.A., Netyaga S.V., Netyaga A.A. Obosnovanie primeneniya mielopida dlya profilaktiki posttravmaticheskogo osteoartroza (eksperimental'noe issledovanie) [Use of myelopid for prevention of posttraumatic osteoarthritis (experimental study)]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2005; 2: 60–62 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.06.084+615.033+616.092.9
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17222

ВЫЗОВЫ КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ ПРИ ОСВОЕНИИ ЧЕЛОВЕКОМ ЛУНЫ: РИСКИ, АДАПТАЦИЯ, ЗДОРОВЬЕ, РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

В.М. Баранов, В.П. Катунцев, М.В. Баранов, А.В. Шпаков, Г.Г. Тарасенков

НИИ космической медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия

e-mail: vpkat@yandex.ru

В работе рассматриваются основные медико-биологические проблемы, требующие первоочередного решения на пути подготовки к пилотируемым лунным миссиям. Приводятся результаты собственных исследований по изучению физиологических эффектов моделированной лунной гравитации, микрогравитации, особенностей развития ряда патологических процессов и фармакокинетики лекарственных веществ в условиях моделированной невесомости, действия космической радиации на ДНК лиофилизированных лимфоцитов человека и клетки костного мозга мыши.

Ключевые слова: космическая медицина, лунные миссии, факторы космического полета, основные медико-биологические проблемы.

Введение. Современный этап развития пилотируемой космонавтики характеризуется тенденцией к переходу от орбитальных околоземных полетов к полетам в дальний космос – к Луне, Марсу, ближайшим к Земле астероидам. Возможность полетов человека на другие небесные тела и планеты является мощным стимулом для дальнейшего развития науки и техники, в т.ч. космической медицины и биологии. Перспективные потребности в наукоемкой продукции вытекают из сложнейших задач, стоящих перед специалистами в области космической медицины. Это решение проблем медико-санитарного обеспечения межпланетных полетов и пребывания человека на поверхности небесных тел, проблем планетарного карантина, поиска следов внеземной жизни и т.д. Ближайшей целью полетов за пределы земной орбиты является Луна.

Цель настоящей работы – рассмотрение основных медико-биологических проблем, требующих первоочередного решения на пути подготовки к пилотируемым лунным миссиям и освоению человеком Луны.

Краткие итоги космической программы «Аполлон»

Единственной программой, реализовавшей полеты человека к Луне и пребывание на ее поверхности, как известно, является программа НАСА «Аполлон». В ее рамках в период с 1968 по 1972 г. выполнено 11 пилотируемых полетов, в шести из которых (полеты космических кораблей «Аполлон» № 11, 12, 14–17) 12 американских астронавтов совершили выходы на поверхность Луны. Общая продолжительность пилотируемых полетов на Луну варьировала от 8,1 до 12,6 сут, а пребывание и работа астронавтов на лунной поверхности – от 22,2 до 75,0 ч [1]. Это были короткие, пионерские полеты с небольшими сроками воздействия на организм человека микрогравитации и лунной гравитации. Однако послеполетное обследование участников лунных экспедиций выявило наличие у них в первые дни после посадки ряда функциональных отклонений от исходного состояния здоровья, что выражалось в снижении переносимости физических нагрузок и

ортостатических воздействий, появлении вестибулярных расстройств. У астронавтов было отмечено также снижение веса тела, повышенная в полете секреция гормонов надпочечников, небольшая дегидратация организма, пониженные масса эритроцитов и объем плазмы, отклонения некоторых других показателей функционального состояния организма [2].

На основании этих данных логично предположить, что при более продолжительных полетах, на которые ориентирована современная стратегия лунных экспедиций [3], отклонения в состоянии здоровья могут иметь более выраженный характер, а для их профилактики потребуется разработка новых, адекватных мер защиты.

Характеристика условий внешней среды на поверхности Луны

Результаты медико-биологической оценки условий лунной среды как возможной среды обитания для человека дают основание считать, что при десантировании на поверхность Луны человек попадает в очень агрессивные условия, для пребывания и работы в которых требуется использование мощных средств индивидуальной защиты. К числу основных физических характеристик Луны как предполагаемой цели пилотируемого полета следует относить следующие: отсутствие у Луны газовой атмосферы и близкое к нулю общее давление на ее поверхности, а следовательно, полное отсутствие кислорода, необходимого для поддержания жизнедеятельности человека; гипогравитация (в 6 раз более низкая по сравнению с Землей сила притяжения); практическое отсутствие магнитного поля; абсолютная незащищенность поверхности Луны от воздействия галактического космического излучения и солнечных вспышек; резкие перепады температуры (от -170 – -160 °С в ночное время до $+120$ – $+130$ °С в дневные часы); необычная для земных условий продолжительность лунного дня и ночи (по две недели), причем их продолжительность всегда постоянна; более регулярные (примерно 2 раза в месяц) и продолжительные по сравнению с Землей лунотрясения; микро-

метеоритные дожди и периодические столкновения Луны с более крупными метеоритами; покрывающая поверхность Луны мелкодисперсная пыль (реголит) [4, 5]. Иными словами, условия длительного космического полета за пределы околоземной орбиты к Луне с длительным пребыванием экипажа на ее поверхности будут значительно отличаться от условий орбитальных полетов и связаны с высокими рисками для здоровья и жизни.

Разработка системы медико-санитарного обеспечения лунных миссий

Для поддержания нормального состояния здоровья, высокой работоспособности и обеспечения комфортных условий для жизни и деятельности экипажа на всех этапах пилотируемой лунной миссии требуется создание новой, специальной системы медико-санитарного обеспечения, что является наиважнейшей целью подготовительного периода. Разработка системы медико-санитарного обеспечения лунных миссий требует проведения большого объема опережающих исследований как на орбитальных станциях (в первую очередь на Международной космической станции (МКС)), так и в наземных экспериментах, моделирующих условия межпланетных полетов и физиологическое состояние космонавтов на лунной поверхности.

Особое внимание при этом должно быть уделено изучению влияния на организм человека основных факторов риска, при которых будет проходить процесс освоения Луны: космической радиации, гипогравитации, гипомагнитной среды, длительной микрогравитации, воздействия на организм лунного реголита, негативных эффектов комбинированного биологического действия факторов лунной среды, психологических аспектов длительного автономного космического полета. Как видно из табл. 1, к наиболее изученным факторам в настоящее время можно отнести микрогравитацию и автономность полета, к наименее изученным – гипогравитацию, лунную пыль, гипомагнитную среду, космическую радиацию, а также сочетанное действие всех представленных в таблице факторов.

Таблица 1

Степень изученности основных факторов риска пилотируемых полетов на Луну

Название фактора	Степень изученности*	Вопросы, требующие исследований
Микрогравитация	++++-	Сочетанное действие микрогравитации, гипомагнитной среды и радиации
Автономность полета	++++-	Сочетанное действие невесомости, гипомагнитной среды и радиации на психологический статус человека и поведение малых групп
Радиация	+++--	Сочетанное действие радиации и микрогравитации. Длительное воздействие полного спектра различных видов космических излучений. Эффекты сочетанного действия радиации, микрогравитации и гипомагнитной среды. Вторичное излучение
Гипомагнитная среда	++---	Полный цикл исследований. Имеется определенный задел
Гипогравитация	+----	Полный цикл исследований. Имеются отдельные публикации по наземному моделированию эффектов гипогравитации
Лунная пыль (реголит)	+----	Полный цикл исследований. Имеется определенный задел

* Оценка производилась в 5-уровневой оценочной системе, в которой (+++++) – максимальная уровень, (-----) – минимальный.

Кроме того, большое значение имеют исследования на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, оценка вероятности появления генетических нарушений, разработка адекватных биологических, физиологических и математических моделей для изучения влияния факторов риска лунной миссии на организм космонавта, анализ возможных неблагоприятных последствий, вопросы долгосрочного прогнозирования.

Имеющийся задел. Проведенный нами анализ методов моделирования физиологических эффектов измененной гравитации показал, что существующие способы в той или иной степени имитируют изменения в организме человека, характерные для уровня гравитации, близкого к нулевому, т.е. микрогравитации. Однако они не позволяют моделировать изменения в физиологических системах, характерных для пребывания на поверхности Луны, т.е. применительно к условиям

гипогравитации. Результаты проведенных расчетов показали, что для моделирования уровня пониженной гравитации, отличного от земного и соответствующего действию силы тяжести на поверхности Луны, необходимо изменить действие вектора силы тяжести в наземных условиях на угол, соответствующий 1/6 силы тяжести на Земле, а именно +9,6°. Результаты специальных методических исследований и лабораторных испытаний подтвердили эти расчеты, что позволило рассматривать проведение исследований методом постельного режима с расположением тела обследуемого человека под положительным углом наклона головного конца кровати, равным +9,6° (рис. 1), в качестве рабочей модели для изучения физиологических сдвигов в организме, характерных для пребывания человека (в вертикальном положении) в условиях лунной гравитации, с переводом его в горизонтальное положение на время ночного сна [6].

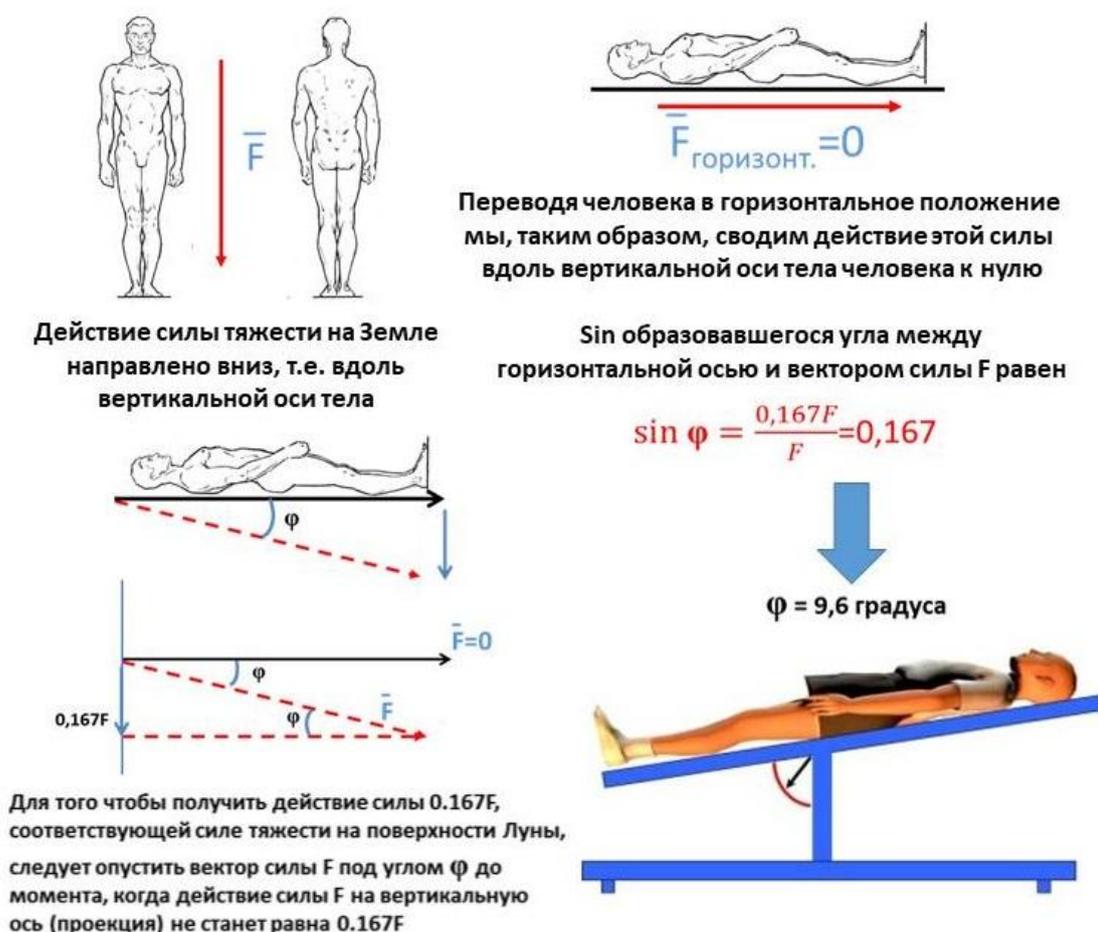


Рис. 1. Способ моделирования физиологических эффектов лунной гравитации методом постельного режима с расположением тела обследуемого под положительным углом наклона головного конца кровати, равным $+9,6^\circ$, на время дневной работы (16 ч) с переводом в горизонтальное положение на время ночного сна (8 ч)

По результатам разработок в 2014 г. получен патент РФ на изобретение № 2529813 «Способ моделирования физиологических эффектов пребывания на поверхности небесных тел с пониженным уровнем гравитации» [7]. С использованием этой технологии в период 2013–2017 гг. успешно проведены первые наземные медико-физиологические исследования по изучению воздействия на организм человека лунной гравитации. Было установлено, что 3-недельное воздействие на человека условий 5-суточного моделированного полета к Луне и 16-суточной работы на ее поверхности сопровождается закономерным перераспределением жидкостных сред организма, изменением условий функционирования кардиореспираторной системы, снижением нагрузки на опорно-двигательный

аппарат. К числу наиболее выраженных последствий продолжительного пребывания человека в условиях моделированной лунной гравитации можно отнести следующие: снижение ортостатической устойчивости [8, 9], физической работоспособности [10] и изменения биомеханических характеристик ходьбы, вероятно, обусловленные снижением силы мышц бедра и голени и уменьшением энергетических затрат при сниженной гравитационной нагрузке на опорно-двигательный аппарат [11, 12].

Разработка системы оперативного контроля за состоянием здоровья экипажа и оказания медицинской помощи

Одним из центральных разделов работы в рамках подготовки системы медико-санитарного обеспечения лунных миссий яв-

ляется создание эффективной системы оперативного контроля за состоянием здоровья экипажа и оказания медицинской помощи. С этой целью особое внимание следует уделить дальнейшему совершенствованию технических возможностей телемедицины, изучению особенностей возникновения и протекания патологических процессов в условиях длительной невесомости и во время пребывания на Луне, особенностей фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств в этих условиях, разработке специальных средств диагностики заболеваний, лечения и реабилитации космонавтов.

Необходимо разработать информативные молекулярно-генетические критерии медицинского отбора космонавтов с учетом условий лунной миссии, индивидуальной чувствительности к тому или иному фактору, присутствующему полету на Луну и работе на ее поверхности, прогнозирования возможных заболеваний как во время самой миссии, так и после ее окончания, а также информационные [13] и роботизированные системы [14, 15], обеспечивающие поддержку медицинской помощи.

Имеющийся задел. НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (НИИМКМ) в рамках проекта «Долголетие» впервые в России начаты систематические исследования по оценке состояния здоровья космонавтов, завершивших летную деятельность, с целью изучения влияния отдаленных последствий орбитальных космических полетов на организм человека и совершенствования системы медицинского отбора космонавтов для перспективных космических миссий.

Углубленные медицинские обследования космонавтов выполняются по специально разработанной программе, включающей консультации клинических специалистов разного профиля, выполнение комплекса рентгенодиагностических, эндоскопических, функциональных и лабораторных исследований [16]. Определены основные профессиональные факторы риска, группы сравнения. Проводится сравнительный анализ структуры заболеваемости космонавтов, совершивших полеты разной продолжительности, космонавтов, не летавших в космос, со среднеста-

тистической заболеваемостью, изучается структура заболеваемости космонавтов-пенсионеров различных возрастных групп [17].

Проведен комплекс экспериментальных исследований в области космической патофизиологии на лабораторных животных. Все исследования выполнены в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным.

В частности, в экспериментах на крысах проведены исследования по изучению особенностей течения острой хирургической патологии брюшной полости и забрюшинного пространства в условиях моделирования микрогравитации. В качестве моделей хирургической патологии были выбраны острый панкреатит и острый перитонит. Для моделирования физиологических эффектов микрогравитации у крыс использовали способ «костюмного» вывешивания животных в антиортостатическом положении [18]. Данные морфологического исследования тканей печени и поджелудочной железы экспериментальных и контрольных животных сопоставляли с их биохимическими показателями крови [19, 20]. В условиях моделированной микрогравитации наблюдали более тяжелое протекание патологических процессов в гепатопанкреатобилиарной зоне [21], что могло быть обусловлено перераспределением жидких сред в краниальном направлении с возникновением застойных явлений в органах брюшной полости и забрюшинного пространства, а также с изменением ферментативной активности поджелудочной железы [21–23].

Исследованы фармакокинетические параметры антибактериального препарата цефтриаксон. В условиях моделированной микрогравитации у экспериментальных животных наблюдали увеличение скорости всасывания и скорости наступления максимальной концентрации препарата. Если такая закономерность присуща и другим лекарственным препаратам, то это может оказать существенное влияние на схемы интенсивной терапии в

космическом полете с использованием сильнодействующих лекарственных средств (наркотических обезболивающих, седативных и снотворных препаратов), препаратов, влияющих на уровень артериального давления, и т.д. В то же время исследования показали, что максимальная концентрация и биодоступность цефтриаксона после в/м введения в условиях моделированной микрогравитации снижаются. С учетом особенностей фармакокинетики цефтриаксона снижение биодоступности и максимальной концентрации может привести к ослаблению антибактериального эффекта этого препарата и потребовать коррекции схем его введения. Поскольку цефтриаксон практически не метаболизируется в организме, возможной причиной выявленного снижения его биодоступности и максимальной концентрации является изменение почечного и печеночного кровотока при моделировании микрогравитации [24].

Проведено исследование функциональных и структурных особенностей префронтальной коры мозга крыс после 2-недельного пребывания в условиях моделированной микрогравитации. У экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой отмечено снижение когнитивных функций (памяти) и замедление темпа физиологической регенерации нейронов [25].

Когнитивные расстройства, проявляющиеся нарушениями памяти, способности к обучению и анализу ситуации, часто являются следствием цереброваскулярной недостаточности, что может происходить и в реальных условиях космического полета. Поэтому в последующей работе при моделировании эффектов микрогравитации в различных комбинациях с фототромбозом префронтальной зоны коры головного мозга крыс были исследованы количественные показатели сохранения условного рефлекса пассивного избегания и регенеративного процесса в коре — слияние нервных клеток, образование дикарионов. Полученные данные позволяют предполагать, что моделированная микрогравитация усугубляет течение ишемии и снижает уровень регенерации в коре головного мозга [26].

В 2017 г. НИИКМ приступил к изучению особенностей развития экспериментального инфаркта миокарда в условиях отдельного и сочетанного воздействия на организм лабораторных животных (крыс) моделированной микрогравитации и радиации.

Кроме исследований, проводимых нами в области космической патофизиологии на лабораторных животных, определенное прикладное значение для обоснования эффективной системы оказания лечебной помощи в условиях лунной экспедиции имеют наши данные по оценке влияния условий реального длительного космического полета на уровень активности центрального дыхательного механизма у человека.

Ранее, при проведении исследований центральной дыхательной активности в невосомости, американскими и российскими специалистами независимо друг от друга было обнаружено изменение состояния дыхательного центра. Американские исследователи, проводя пробу с возвратным дыханием, показали, что в условиях микрогравитации снижается чувствительность дыхательного центра к гипоксии [27]. Российские ученые в космических экспериментах «Пневмокард» и «Дыхание» установили достоверное увеличение времени задержки дыхания на вдохе и тенденцию к увеличению времени задержки дыхания на выдохе, что также свидетельствует о снижении чувствительности дыхательного центра к сочетанному действию гипоксии и гиперкапнии [28].

Данные о снижении активности центрального дыхательного механизма в космическом полете получили подтверждение при реализации нами космического эксперимента «ДАН», выполняемого в настоящее время с участием российских членов экипажей МКС в орбитальных полетах продолжительностью от 170 до 340 сут. Изучение реакций респираторной системы космонавтов на произвольную задержку дыхания в разные фазы дыхательного цикла до и во время проведения нагрузочной пробы с отрицательным давлением на нижнюю половину тела в длительных космических полетах позволило обосновать рабочую гипотезу, согласно которой характерное для условий микрогравита-

ции перераспределение жидкостных сред организма в верхнюю половину тела, приводящее к увеличению кровенаполнения сосудов грудной клетки и головы, может вызывать рефлекторное торможение инспираторной активности дыхательных нейронов и снижение их чувствительности к хеморецепторным стимулам [29].

С практической точки зрения результаты космического эксперимента «ДАН» будут полезными при подготовке полетов к Луне и в дальний космос, во-первых, с позиции необходимости оценки уровня медицинского риска в случае возникновения у космонавта в полете заболевания, требующего применения лекарственных препаратов, оказывающих угнетающий эффект на дыхательный центр; во-вторых, с позиции необходимости более строгого отношения к дозированию физических нагрузок как основного в настоящее время метода поддержания высокого уровня работоспособности космонавтов в полете; в-третьих, с позиции необходимости проведения работ по изысканию новых, альтернативных методов профилактики неблагоприятного эффекта длительной микрогравитации на организм человека.

Разработка системы профилактики негативных эффектов измененной гравитации на организм человека

Важным направлением исследований является создание адекватных средств профилактики негативных эффектов измененной гравитации на организм человека, поддержания нормального состояния здоровья и высокой работоспособности экипажа в полете. Эта задача может быть успешно решена на основе создания средств автоматизированной системы физических тренировок экипажа, искусственной гравитации с использованием центрифуги короткого радиуса, применения возможностей активной газовой среды обитания, корректирующих фармакологических препаратов, автономных средств психологической поддержки, автоматизированных средств поддержания операторской деятельности.

Имеющийся задел. В настоящее время адаптация к гипоксии является хорошо обоснованным методом немедикаментозной кор-

рекции измененного функционального состояния, повышения работоспособности и неспецифической резистентности организма человека [30, 31]. Перспективно применение этого метода и в космической медицине. Для пилотируемых полетов на Луну и в дальний космос потребуется разработка более совершенной системы профилактики неблагоприятного действия на организм микрогравитации, реализация которой не должна отнимать много полетного времени космонавтов. Согласно мнению ведущих отечественных специалистов [32–34] периодическое создание во время длительного космического полета в жилых отсеках космического аппарата газовой среды с умеренно пониженным содержанием кислорода должно благотворным образом отражаться на состоянии здоровья экипажа, оказывая тренирующее воздействие на кардиореспираторную систему, функциональные возможности и физические кондиции космонавтов.

Нами совместно с сотрудниками лаборатории физиологии дыхания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН начаты исследования на животных (крысах) по оценке возможностей использования интервальных гипоксических тренировок как дополнительного метода профилактики неблагоприятного воздействия на организм микрогравитации. Экспериментальные исследования были выполнены на базе Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Для воспроизведения нормобарической периодической гипоксии (НПГ) использовали лабораторный стенд, разработанный СКТБ «Биофизприбор» ФМБА России по техническому заданию НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России. Продолжительность одной гипоксической экспозиции (при $F_1O_2=12\%$) составляла 5 ч с ежедневной периодичностью на протяжении 14 сут. После завершения курса НПГ-тренировок животных помещали на 2 нед. в условия моделированной микрогравитации, которые традиционно воспроизводили методом «костюмного» вывешивания животных в антигравитационном положении.

В целом предварительные итоги первой серии этих исследований свидетельствуют о положительном эффекте применения 2-не-

дельной адаптации к гипоксии в целях нивелирования проявлений ортостатической гипотензии у животных после длительного пребывания в условиях моделированной микрогравитации. Согласно опубликованным данным полученные результаты могут являться следствием развития компенсаторно-приспособительных реакций кардиореспираторной и мышечной систем в ответ на периодическое гипоксическое воздействие [35], кардиопротекторное действие НППГ [36, 37], увеличение венозного возврата к сердцу [38]. Положительные результаты в проведенных экспериментах на животных являются базой для подготовки дальнейших исследований с участием человека.

Проблема обеспечения радиационной безопасности экипажа

Ключевой проблемой, требующей решения в период подготовки к лунным миссиям, является создание надежной системы радиационной безопасности экипажа в полете, на лунной базе, во время работы в лунном скафандре. Для обоснования нормативов радиационной безопасности, выбора технологии радиационной защиты экипажа существенное значение должны иметь результаты исследований по оценке биологических эффектов воздействия, моделирующего радиационный фон во время полетов за пределы околоземной орбиты, на живые организмы, а также длительных полетов беспилотных космических аппаратов с биообъектами в дальний космос.

Имеющийся задел. В настоящее время нами на МКС ведутся работы по изучению эффектов длительного космического полета на генетический аппарат и выживаемость лиофилизированных лимфоцитов человека и клеток костного мозга мыши (космический эксперимент «Феникс»). Биологические образцы расположены в специальных пеналах в модулях «Пирс», «Поиск» и «Звезда» МКС. Каждый пенал оснащен пассивным дозиметром космического излучения. Соотношение радиационных доз в модулях «Звезда», «Поиск» и «Пирс» составляет 1:2:3 соответственно.

Периодически, через 6–7 мес. экспозиции на МКС, биологические материалы возвращаются на Землю. На Земле в лаборатории производится регидратация лиофилизиро-

ванных клеток, и после разрушения клеточной мембраны по специальной методике выделяется ДНК. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивается при измерении оптической плотности полученного раствора. С целью выявления и разделения фрагментов ДНК проводится электрофорез ДНК в 1 % агарозном геле. На рис. 2 представлена денситограмма электрофореза ДНК из клеток костного мозга мышей, экспонированных в разных модулях МКС. На этом рисунке 4 зоны отражают наиболее выраженные различия между биологическими образцами, экспонированными в разных зонах МКС. В образцах из модуля «Пирс» пики плотности соответствовали значениям 1500–2000 bp маркера ДНК (GeneRuler 1 kb DNA Ladder, Thermo Scientific). В образцах из модулей «Звезда» и «Поиск» были зафиксированы пики в 15000 bp. Во всех случаях пики для образцов из модуля «Пирс» сдвигались вправо по отношению к образцам из модулей «Звезда» и «Поиск», что свидетельствует о формировании более мелких фрагментов ДНК. Таким образом, наблюдаемый эффект фрагментации ДНК зависит от мощности дозы облучения. Более мелкие фрагменты ДНК были образованы в модуле «Пирс» из-за высоких доз облучения от всех компонентов космического излучения. И наоборот, фрагменты большего размера были образованы в модулях «Поиск» и «Звезда» из-за сравнительно невысоких мощностей [39].

На втором этапе выполнения этого эксперимента предполагается оценить эффект воздействия космической радиации на биологические образцы, устанавливаемые на внешней поверхности МКС. В будущем космический эксперимент «Феникс» может быть легко модифицирован для проведения исследований радиационной обстановки за пределами околоземной орбиты на автоматических возвращаемых аппаратах.

Проблема создания экологически безопасной искусственной среды обитания

Создание комфортной и экологически безопасной среды обитания – неотъемлемый раздел работы в подготовительный период. Решение этой сложной задачи предполагает разработку стандартов среды обитания новых

космических аппаратов и лунных баз с учетом отличия лунной миссии от орбитальных полетов, новых методов и средств контроля безопасности среды обитания.

Специфическим фактором лунной среды является, как было указано выше, мелкодисперсная пыль (реголит), покрывающая поверхность этого небесного тела. Обоснование медико-технических требований к искусственной газовой атмосфере лунного модуля пилотируемого космического корабля и лунной базы должно осуществляться с учетом специфики физико-химических характеристик реголита (размеры пылевых микрочастиц, их форма и структура, химический состав, физические свойства), закономерностей его распространения в газовой среде в условиях лунной гипогравитации, возможных негативных эффектов на функцию легких, органы зрения, другие системы организма человека. Помимо возможного негативного влияния на здоровье экипажа попадание лунной пыли в атмосферу космического корабля

и лунной базы может приводить к нарушению функционирования системы жизнеобеспечения, вентиляции, быть причиной выхода из строя технического оборудования. Эти вопросы требуют глубокого предварительного изучения в модельных исследованиях на Земле, условиях микрогравитации и лунной гипогравитации.

Кроме изучения реголита, особое внимание следует уделить разработке надежных экспресс-методов определения биологической опасности, новых методов идентификации микроорганизмов, методов и средств дезинфекции, а также приборов, регистрирующих уровень радиации, неионизирующих излучений, электромагнитных полей, количество вредных примесей; созданию автономных регенеративных смешанных систем жизнеобеспечения на физико-химических и биологических звеньях, использованию новых технологий решения проблемы сбора, хранения, трансформации и утилизации отходов различного происхождения.

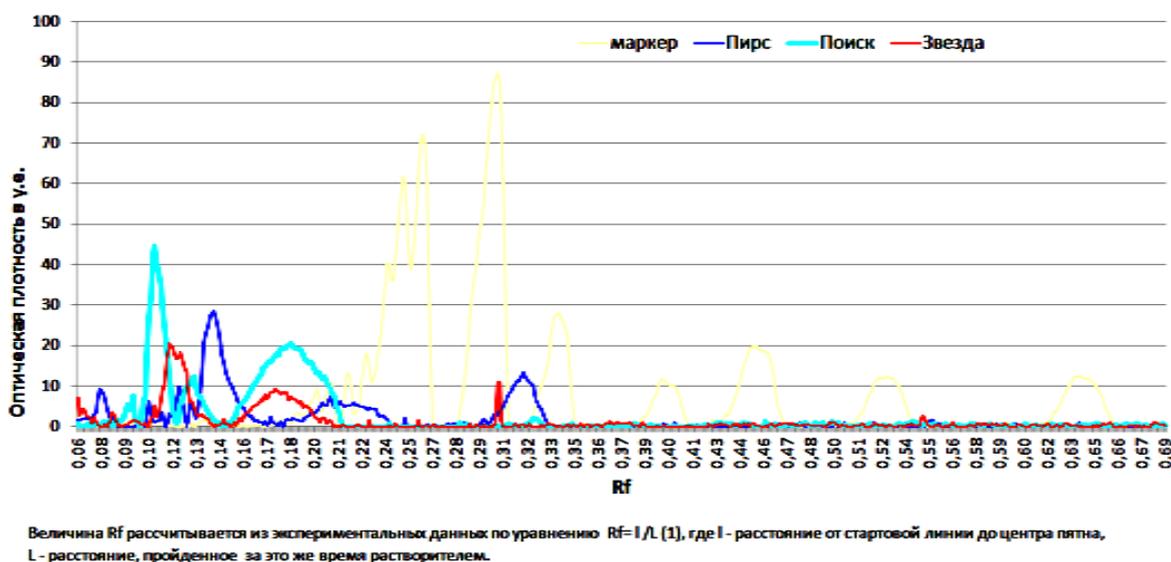


Рис. 2. Денситограмма электрофореза ДНК из клеток костного мозга мышей, экспонированных в разных модулях МКС

Заключение. Разработка эффективной системы медико-санитарного обеспечения лунных экспедиций – наиважнейшая цель периода подготовки к данной категории предстоящих пилотируемых космических полетов. Эта огромной сложности работа должна

основываться на результатах опережающих медико-биологических исследований, проводимых в наземных условиях, на борту автоматических космических аппаратов, МКС и пилотируемых космических станциях нового поколения. Первостепенное внимание в под-

готовительный период должно быть уделено изучению влияния на организм человека и животных факторов риска космического полета, при которых будет происходить освоение человеком Луны и которые составляют основную категорию медицинских рисков: космической радиации, гипогравитации, гипомагнитной среды, длительной микрогравитации, психологического аспекта длительного автономного космического полета за пределы околоземного пространства, воздействия на организм лунного реголита.

К наиболее крупным проблемам в области космической биомедицины следует отнести разработку эффективной системы оперативного медицинского мониторинга на всех

этапах лунной экспедиции, адаптированной к условиям автономного полета системы оказания медицинской помощи экипажу, системы профилактики негативного влияния длительной микрогравитации и лунной гравитации, создание комфортной и экологически безопасной искусственной среды обитания на борту космического корабля и лунной базы. Ключевой нерешенной проблемой остается проблема обеспечения радиационной безопасности лунной экспедиции. Участие нашей страны в международном сотрудничестве по реализации пилотируемых полетов к Луне и в дальний космос будет способствовать решению стратегических задач, стоящих перед космической медициной.

Литература

1. Johnston R.S., Hull W.E. Apollo missions. In: Johnston R.S., Dietlein L.F., Berry Ch.A., eds. Biomedical results of Apollo. Washington, D.C.: NASA; 1975: 9–40.
2. Dietlein L.F. Summary and conclusions. In: Johnston R.S., Dietlein L.F., Berry Ch.A., eds. Biomedical results of Apollo. Washington, D.C.: NASA; 1975: 573–579.
3. Григорьев А.И., Потапов А.Н., Джонс Дж.А., Салливан Т.А., Шойринг Р.А. Медицинское обеспечение межпланетных полетов. В кн.: Пестов И.Д., Соун Ч.Ф., Чаус Н.Г., Хансон С.И., ред. Космическая биология и медицина. Российско-американское сотрудничество в области космической биологии и медицины. М.: Наука; 2009: 627–736.
4. Черкасов И.И., Шварев В.В. Грунт Луны. М.: Наука; 1975. 144.
5. Heiken G.H., Vaniman D.T., French B.M., eds. Lunar Sourcebook: A User's Guide to the Moon. Houston: Cambridge University Press; 1991. 778.
6. Баранов М.В., Катунцев В.П., Шпаков А.В., Баранов В.М. Метод наземного моделирования физиологических эффектов пребывания человека в условиях гипогравитации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (9): 392–396.
7. Баранов М.В., Шпаков А.В., Кузовлев О.П., Катунцев В.П., Баранов В.М. Патент РФ № 2529813; 2014.
8. Котов А.Н., Захаров С.Ю., Руденко Е.А., Баранов В.М. Влияние многосуточной антиортостатической и ортостатической гипокинезии на ортостойчивость человека. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 25–29.
9. Sukhostavtseva T.V., Kotov A.N. Evaluation of orthostatic tolerance in humans after prolonged head-down and head-up bed rest: Book of Abstracts. XXXVIII Annual International Gravitational Physiology Meeting. Aerospace and Environmental Medicine (Special issue). 2017; 51 (3): 31.
10. Тарасенков Г.Г., Катунцев В.П., Шпаков А.В. Сравнительный анализ реакций кардиореспираторной системы человека на физическую нагрузку после длительного воздействия моделированной невесомости и лунной гравитации. Материалы XXIII Съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Воронеж; 2017: 2419–2421.
11. Шпаков А.В., Воронов А.В. Изучение влияния моделированной невесомости и лунной гравитации на биомеханические параметры ходьбы человека. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016; 102 (10): 1253–1264.
12. Шпаков А.В., Воронов А.В. Сравнительный анализ биомеханических параметров ходьбы человека с различным темпом в исследовании с моделированием невесомости и лунной гравитации. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 30–39.
13. Орлов О.И., Черногоров Р.В., Переведенцев О.В., Поляков А.В. Использование технологий компьютерного ассистирования для оптимизации средств оказания медицинской помощи примени-

- тельно к пилотируемым межпланетным космическим полетам. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018; 52 (2): 10–15.
14. Поляков А.В., Алтунин А.А., Крючков Б.И., Мотиенко А.И., Ронжин А.Л., Усов В.М. Использование роботов-спасателей при развитии медицинских нештатных ситуаций во время внекорабельной деятельности на поверхности Луны. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018; 52 (2): 34–41.
 15. Поляков А.В., Грязнов Н.А., Сенчик К.Ю., Усов В.М., Мотиенко А.И. Ассистивные возможности роботизированных систем для сердечно-сосудистой реанимации в условиях лунной базы. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018; 52 (3): 13–27.
 16. Баранов М.В., Захаров С.Ю., Новикова О.Н., Руденко Е.А. Программа медицинского обследования космонавтов, завершивших летную деятельность. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 19–24.
 17. Захаров С.Ю., Руденко Е.А., Новикова О.Н., Баранов М.В. Структура заболеваемости летчиков-космонавтов различных возрастных групп после завершения летной деятельности. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2018; 52 (3): 38–41.
 18. Ильин Е.А., Новиков В.Е. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лаборатории с экспериментальными крысами. Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1980; 14 (3): 79–80.
 19. Астахов Д.Ф., Баранов М.В., Панченков Д.Н., Пальцын Ф.Ф., Свиридкина Н.Б., Дубровин И.П., Комиссарова С.В., Нечунаев А.А. Морфологические аспекты влияния антиортостатической гипокинезии на течение экспериментального перитонита. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012; V (2): 257–262.
 20. Панченков Д.Н., Баранов М.В., Астахов Д.А., Нечунаев А.А., Леонов С.Д., Бехтева М.Е. Биохимические аспекты влияния антиортостатической гипокинезии на течение экспериментального перитонита. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013; 1: 56–60.
 21. Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Лискевич Р.В., Баранов М.В. Особенности течения хирургических заболеваний в условиях моделированной микрогравитации. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 91–99.
 22. Астахов Д.А., Баранов М.В., Панченков Д.Н. Физиологические эффекты микрогравитации как факторы риска заболеваний в космическом полете. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012; 2: 70–76.
 23. Астахов Д.А. Особенности течения перитонита в условиях моделирования эффектов микрогравитации (экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2013. 26.
 24. Баранов М.В., Архипова Е.Н., Лебедева М.А., Хлебникова Н.Н., Медведева Ю.С. Особенности фармакокинетики цефтриаксона в условиях антиортостатической гипокинезии у крыс. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014; 1: 28–31.
 25. Романова Г.А., Пальцын А.А., Шакова Ф.М., Константинова Н.Б., Баранов М.В., Баранов В.М. Структурные и функциональные особенности префронтальной коры мозга крыс после 14-суточной антиортостатической гипокинезии. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2011; 45 (3): 39–45.
 26. Свиридкина Н.Б., Шакова Ф.М., Комиссарова С.В., Дубровин И.П., Турыгина С.А., Романова Г.А., Баранов М.В. Морфофункциональное исследование действия антиортостатической гипокинезии при очаговом ишемическом повреждении коры головного мозга. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012; 2: 22–26.
 27. Prisk G.K., Elliott A.R., West J.B. Sustained microgravity reduces the human ventilatory response to hypoxia but not to hypercapnia. J. Appl. Physiol. 2000; 88: 1421–1430.
 28. Баранов В.М., Миняева А.В., Колесников В.И., Попова Ю.А. Динамика параметров произвольных дыхательных движений космонавтов в условиях длительного пребывания в невесомости. Вестник Тверского государственного университета. Сер. Биология и экология. 2011; 32: 16–29.
 29. Баранов В.М., Тарасенков Г.Г., Катунцев В.П., Худякова Е.П., Натура Е.С., Алферова И.В., Шушунова Т.Г. Изучение центрального дыхательного механизма в условиях 340-суточного космического полета: материалы XII Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полеты в космос». 24–26 октября 2017. Звездный городок; 2017: 228–229.
 30. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия. Киев: Елта; 1992. 159.

31. Волков Н.И. Прерывистая гипоксия – новый метод тренировки, реабилитации и терапии. Теория и практика физической культуры. 2000; 7: 20–23.
32. Газенко О.Г. Человек в космосе. Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1984; 18 (1): 3–8.
33. Генин А.М., Малкин В.Б. Искусственная атмосфера. Вестник АПН. 1968; 7: 38–51.
34. Григорьев А.И., Баранов В.М. Сердечно-сосудистая система в условиях космического полета. Вестник РАМН. 2003; 12: 41–45.
35. Доница Ж.А., Баранов В.М., Александрова Н.П., Ноздрачев А.Д. Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости. СПб.: Наука; 2013. 182.
36. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А., Колар Ф., Портниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Халиулин И.Г., Ванг Х., Пей Ж.-М. Гипоксическое прекондиционирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011; 17 (3): 27–36.
37. Балькин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзятулова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1 α и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 2: 125–134.
38. Доница Ж.А. Роль гипоксического воздействия в снижении ортостатических расстройств после пребывания в условиях моделированной невесомости. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 63–70.
39. Алчинова И.Б., Яковенко Е.Н., Кушин В.В., Иноземцев К.О., Карганов М.Ю., Баранов В.М. Космический эксперимент «Феникс»: предварительные итоги. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2017; 51 (7): 26–30.

CHALLENGES FOR SPACE MEDICINE IN HUMAN DEVELOPMENT OF THE MOON: RISKS, ADAPTATION, HEALTH, WORKABILITY

V.M. Baranov, V.P. Katuntsev, M.V. Baranov, A.V. Shpakov, G.G. Tarasenkov

*Research Institute of Aerospace Medicine, Federal Clinical Research Centre,
Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia*

e-mail: vpkat@yandex.ru

The paper considers the main medical and biological problems that require critical decisions while preparing for manned Moon missions. The authors submit the results of their own research on the physiological effects of simulated lunar gravity, microgravity, development of pathological processes and pharmacokinetics under simulated zero gravity, effect of cosmic radiation on DNA of lyophilized human lymphocytes and mice bone marrow cells.

Keywords: *space medicine, Moon missions, space flight factors, basic medical and biological problems.*

References

1. Johnston R.S., Hull W.E. Apollo missions. In: Johnston R.S., Dietlein L.F., Berry Ch.A., eds. *Biomedical results of Apollo*. Washington, D.C.: NASA; 1975: 9–40.
2. Dietlein L.F. Summary and conclusions. In: Johnston R.S., Dietlein L.F., Berry Ch.A., eds. *Biomedical results of Apollo*. Washington, D.C.: NASA; 1975: 573–579.
3. Grigor'ev A.I., Potapov A.N., Johns J.A., Sullivan T.A., Shoyring R.A. Meditsinskoe obespechenie mezplanetynykh poletov [Medical support of interplanetary flights]. V kn.: Pestov I.D., Sowin Ch.F., Chaus N.G., Khanson S.I. *Kosmicheskaya biologiya i meditsina. Rossiysko-amerikanskoe sotrudnichestvo v oblasti kosmicheskoy biologii i meditsiny* [Space biology and medicine. Russian-American cooperation in the field of space biology and medicine]. Moscow: Nauka; 2009: 627–736 (in Russian).
4. Cherkasov I.I., Shvarev V.V. *Grunt Luny* [Lunar soil]. Moscow: Nauka; 1975. 144 (in Russian).

5. Heiken G.H., Vaniman D.T., French B.M., eds. *Lunar Sourcebook: A User's Guide to the Moon*. Houston: Cambridge University Press; 1991. 778.
6. Baranov M.V., Katuntsev V.P., Shpakov A.V., Baranov V.M. Metod nazemnogo modelirovaniya fiziologicheskikh effektov prebyvaniya cheloveka v usloviyakh gipogravitatsii [Terrestrial modeling of physiological effects of human presence under hypogravitation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 160 (9): 392–396 (in Russian).
7. Baranov M.V., Shpakov A.V., Kuzovlev O.P., Katuntsev V.P., Baranov V.M. *Patent RF № 2529813*; 2014 (in Russian).
8. Kotov A.N., Zakharov S.Yu., Rudenko E.A., Baranov V.M. Vliyanie mnogosutochnoy antiortostaticheskoy i ortostaticheskoy gipokinezii na ortoustoychivost' cheloveka [Influence of prolonged anti-orthostatic and orthostatic hypokinesia on orthostatic tolerance in humans]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2016; 1: 25–29 (in Russian).
9. Sukhostavtseva T.V., Kotov A.N. Evaluation of orthostatic tolerance in humans after prolonged head-down and head-up bed rest: Book of Abstracts. XXXVIII Annual International Gravitational Physiology Meeting. *Aerospace and Environmental Medicine (Special issue)*. 2017; 51 (3): 31.
10. Tarasenkov G.G., Katuntsev V.P., Shpakov A.V. Sravnitel'nyy analiz reaktsiy kardiorespiratornoy sistemy cheloveka na fizicheskuyu nagruzku posle dlitel'nogo vozdeystviya modelirovannoy nevesomosti i lunnoy gravitatsii [Comparative analysis of human cardiorespiratory system reactions to physical activity after prolonged exposure to simulated zero gravity and lunar gravity]. *Materialy XXIII S'ezda fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova* [Proceedings of the 23rd Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov]. Voronezh; 2017: 2419–2421 (in Russian).
11. Shpakov A.V., Voronov A.V. Izuchenie vliyaniya modelirovannoy nevesomosti i lunnoy gravitatsii na biomekhanicheskie parametry khod'by cheloveka [Influence of simulated zero gravity and lunar gravity on biomechanical parameters of human walking]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2016; 102 (10): 1253–1264 (in Russian).
12. Shpakov A.V., Voronov A.V. Sravnitel'nyy analiz biomekhanicheskikh parametrov khod'by cheloveka s razlichnym tempom v issledovanii s modelirovaniem nevesomosti i lunnoy gravitatsii [Comparative analysis of biomechanical parameters of human walking at a different pace during simulated zero gravity and lunar gravity]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2016; 1: 30–39 (in Russian).
13. Orlov O.I., Chernogorov R.V., Perevedentsev O.V., Polyakov A.V. Ispol'zovanie tekhnologiy komp'yuternogo assistirovaniya dlya optimizatsii sredstv okazaniya meditsinskoy pomoshchi primenitel'no k pilotiruemykh mezhplanetnym kosmicheskimi poletam [Use of the computer-assisted technologies for optimization of medical aid in piloted space exploration missions]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018; 52 (2): 10–15 (in Russian).
14. Polyakov A.V., Altunin A.A., Kryuchkov B.I., Motienko A.I., Ronzhin A.L., Usov V.M. Ispol'zovanie robotov-spasateley pri razvitii meditsinskikh neshtatnykh situatsiy vo vremya vnekorabel'noy deyatel'nosti na poverkhnosti Luny [Use of rescue robots in emergency medical situations during extravehicular activities on the Moon surface]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018; 52 (2): 34–41 (in Russian).
15. Polyakov A.V., Gryaznov N.A., Senchik K.Yu., Usov V.M., Motienko A.I. Assistivnye vozmozhnosti robotizirovannykh sistem dlya serdechno-sosudistoy reanimatsii v usloviyakh lunnoy bazy [Assistive capabilities of robotic systems for cardiopulmonary resuscitation on the lunar base]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018; 52 (3): 13–27 (in Russian).
16. Baranov M.V., Zakharov S.Yu., Novikova O.N., Rudenko E.A. Programma meditsinskogo obsledovaniya kosmonavtov, zavershivshikh letnyuyu deyatel'nost' [Medical examination of cosmonauts after their flight activity]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2016; 1: 19–24 (in Russian).
17. Zakharov S.Yu., Rudenko E.A., Novikova O.N., Baranov M.V. Struktura zaboлеваemosti letchikov-kosmonavtov razlichnykh vozrastnykh grupp posle zaversheniya letnoy deyatel'nosti [Structure of morbidity among pilots-cosmonauts of varying age groups after flying career completion]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2018; 52 (3): 38–41 (in Russian).
18. Il'in E.A., Novikov V.E. Stend dlya modelirovaniya fiziologicheskikh effektov nevesomosti v laboratorii s eksperimental'nymi kryсами [Device for laboratory modeling zero gravity physiological effects with experimental rats]. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1980; 14 (3): 79–80 (in Russian).

19. Astakhov D.F., Baranov M.V., Panchenkov D.N., Pal'tsyn F.F., Sviridkina N.B., Dubrovin I.P., Komissarova S.V., Nechunaev A.A. Morfologicheskie aspekty vliyaniya antiortostaticheskoy gipokinezii na techenie eksperimental'nogo peritonita [Morphological aspects of antiorthostatic hypokinesia on experimental peritonitis]. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2012; V (2): 257–262 (in Russian).
20. Panchenkov D.N., Baranov M.V., Astakhov D.A., Nechunaev A.A., Leonov S.D., Bekhteva M.E. Biokhimicheskie aspekty vliyaniya antiortostaticheskoy gipokinezii na techenie eksperimental'nogo peritonita [Biochemical aspects of antiorthostatic hypokinesia on experimental peritonitis]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 1: 56–60 (in Russian).
21. Astakhov D.A., Panchenkov D.N., Liskevich R.V., Baranov M.V. Osobennosti techeniya khirurgicheskikh zabolevaniy v usloviyakh modelirovannoy mikrogravitatsii [Peculiarities of surgical diseases in simulated microgravity]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2016; 1: 91–99 (in Russian).
22. Astakhov D.A., Baranov M.V., Panchenkov D.N. Fiziologicheskie efekty mikrogravitatsii kak faktory riska zabolevaniy v kosmicheskom polete [Physiological effects of microgravity as risk factors for diseases in space flight]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2012; 2: 70–76 (in Russian).
23. Astakhov D.A. *Osobennosti techeniya peritonita v usloviyakh modelirovaniya effektov mikrogravitatsii (eksperimental'noe issledovanie)* [Development of peritonitis in simulated microgravity (experimental study)]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2013. 26 (in Russian).
24. Baranov M.V., Arkhipova E.N., Lebedeva M.A., Khlebnikova N.N., Medvedeva Yu.S. Osobennosti farmakokinetiki tseftriaksona v usloviyakh antiortostaticheskoy gipokinezii u kryss [Ceftriaxone pharmacokinetics under antiorthostatic hypokinesia in rats]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 1: 28–31 (in Russian).
25. Romanova G.A., Pal'tsyn A.A., Shakova F.M., Konstantinova N.B., Baranov M.V., Baranov V.M. Strukturnye i funktsional'nye osobennosti prefrontal'noy kory mozga kryss posle 14-sutochnoy antiortostaticheskoy gipokinezii [Structural and functional characteristics of the rat's prefrontal cortex after 14-day antiorthostatic hypokinesia]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2011; 45 (3): 39–45 (in Russian).
26. Sviridkina N.B., Shakova F.M., Komissarova S.V., Dubrovin I.P., Turygina S.A., Romanova G.A., Baranov M.V. Morfofunktsional'noe issledovanie deystviya antiortostaticheskoy gipokinezii pri ochagovom ishemicheskom povrezhdenii kory golovnogogo mozga [Morphofunctional study of antiorthostatic hypokinesia in case of focal ischemic cerebral cortex damage]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2012; 2: 22–26 (in Russian).
27. Prisk G.K., Elliott A.R., West J.B. Sustained microgravity reduces the human ventilatory response to hypoxia but not to hypercapnia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1421–1430.
28. Baranov V.M., Minyaeva A.V., Kolesnikov V.I., Popova Yu.A. Dinamika parametrov proizvol'nykh dykhatel'nykh dvizheniy kosmonavtov v usloviyakh dlitel'nogo prebyvaniya v nevesomosti [Dynamics of voluntary respiration in cosmonauts under long-term zero gravity]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Biologiya i ekologiya*. 2011; 32: 16–29 (in Russian).
29. Baranov V.M., Tarasenkov G.G., Katuntsev V.P., Khudyakova E.P., Natura E.S., Alferova I.V., Shushunova T.G. Izuchenie tsentral'nogo dykhatel'nogo mekhanizma v usloviyakh 340-sutochnogo kosmicheskogo poleta [Study of the central respiratory mechanism during 340-day space flight]. *Materialy XII Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Pilotiruemye polety v kosmos»* [Proceedings of the 12th International Scientific and Practical Conference “Manned space flights”]. October 24–26, 2017. *Zvezdnyy gorodok*; 2017: 228–229 (in Russian).
30. Kolchinskaya A.Z. *Interval'naya gipoksicheskaya trenirovka, effektivnost', mekhanizmy deystviya* [Interval hypoxic training, effectiveness, and mechanisms]. Kiev: Elta; 1992. 159 (in Russian).
31. Volkov N.I. Preryvistaya gipoksiya – novyy metod trenirovki, rehabilitatsii i terapii [Intermittent hypoxia as a new method of training, rehabilitation and therapy]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2000; 7: 20–23 (in Russian).
32. Gzenko O.G. Chelovek v kosmose [Man in space]. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina*. 1984; 18 (1): 3–8 (in Russian).
33. Genin A.M., Malkin V.B. Iskusstvennaya atmosfera [Artificial atmosphere]. *Vestnik APN*. 1968; 7: 38–51 (in Russian).

34. Grigor'ev A.I., Baranov V.M. Serdechno-sosudistaya sistema v usloviyakh kosmicheskogo poleta [Cardiovascular system during space flight]. *Vestnik RAMN*. 2003; 12: 41–45 (in Russian).
35. Donina Zh.A., Baranov V.M., Aleksandrova N.P., Nozdrachev A.D. *Dykhaniye i gemodinamika pri modelirovaniy fiziologicheskikh effektov nevesomosti* [Breathing and hemodynamics in simulating physiological effects of zero gravity]. St. Petersburg: Nauka; 2013. 182 (in Russian).
36. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Emel'yanova T.V., Prut D.A., Kolar F., Portnichenko A.G., Podkosenov Yu.K., Khaliulin I.G., Wang H., Pei J.-M. Gipoksicheskoe prekontsionirovaniye kak novyy podkhod k profilaktike ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdeniy golovnogogo mozga i serdtsa [Hypoxic preconditioning as novel approach to prophylaxis of ischemic and reperfusion damage of brain and heart]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2011; 17 (3): 27–36 (in Russian).
37. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Azyyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. Vliyaniye preryvistoy gipobaricheskoy gipoksii na ekspressiyu HIF-1 α i morfofunktsional'nye izmeneniya v miokarde [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1A expression and morphofunctional changes in the myocardium]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2017; 2: 125–134 (in Russian).
38. Donina Zh.A. Rol' gipoksicheskogo vozdeystviya v snizhenii ortostaticheskikh rasstroystv posle prebyvaniya v usloviyakh modelirovannoy nevesomosti [Role of hypoxia in reducing orthostatic disorders after exposure to simulated microgravity conditions]. *Medsitsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2016; 1: 63–70 (in Russian).
39. Alchinova I.B., Yakovenko E.N., Kushin V.V., Inozemtsev K.O., Karganov M.Yu., Baranov V.M. Kosmicheskyy eksperiment «Feniks»: predvaritel'nye itogi [“Phoenix” space experiment: Preliminary results]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2017; 51 (7): 26–30 (in Russian).

УДК 159.9.072.7

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17223

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПОЖИЛОГО ЧЕЛОВЕКА

В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
г. Москва, Россия

e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru

Начиная с середины прошлого столетия в связи с хронологическим старением и биологическим омоложением населения формирование психологии пожилых людей претерпевает значительные изменения. Среди населения России эти изменения в 90-х гг. XX в. получили дополнительный резко выраженный импульс в результате коренного изменения государственного строя страны. Особенности психического развития человека пожилого возраста складываются из нескольких тесно связанных факторов, обусловленных изменением как социальной среды, так и принципов, определяющих статус рядового члена общества. Политические, экономические и морально-этические составляющие социальной среды определяют динамику психического здоровья человека в течение всего периода геронтогенеза. При этом процесс возрастных преобразований психики зависит от характера социально-личностных взаимодействий и во многом может быть управляемым.

Целью исследования была оценка степени влияния основных факторов социальной среды на формирование психологических особенностей людей пожилого возраста в зависимости от их личностных свойств и выявление возможности оптимизации социально-личностных взаимодействий. Материалы и методы. Исследования внешних и внутренних факторов, определяющих формирование психологических особенностей людей пожилого возраста, проведены на основе анализа собственных многолетних наблюдений и литературных данных, опросов представителей различных возрастных групп, применения методов обобщения и экстраполяции.

Результаты. Показано, что внутренняя среда человека с ее соматическим, интеллектуальным и духовным содержанием находится в постоянной динамической связке с социальной средой. При этом важнейшими факторами сохранения психического здоровья людей старших возрастных групп являются вовлечение их в активную социальную жизнь, обеспечение условий максимальной продолжительности профессиональной деятельности, выработка у них чувства самоуважения и умения противостоять стрессовым воздействиям окружающей среды. Отмечено, что сохранение психического здоровья пожилых людей – залог прочности политических, экономических и духовно-нравственных устоев общества.

Выводы. Решение проблемы охраны психического здоровья пожилого человека требует глубокого понимания биологической сущности старения, осознания того, что старение является фундаментальным физиологическим процессом. В позднем периоде жизни происходят не только негативные изменения личности, напротив, психика пожилого человека приобретает стабильность, терпимость, глубину суждений, способность более четко анализировать сложные жизненные ситуации. Отношение государства и общества к людям пожилого и старческого возраста является наиболее объективным показателем уровня социального благополучия. Мудрость государственной демографической политики состоит в умении находить формы гармонизации межвозрастных отношений, что обеспечивает возможность оптимального использования профессиональных резервов старшего поколения в различных сферах жизни общества.

Ключевые слова: демографическое старение, социальная среда, психология людей пожилого возраста, психологическая адаптация, психологические стереотипы, интеллект, психосоматические взаимосвязи.

Введение. Уровень психологической культуры человека социально обусловлен и зависит от системы ценностей, господствующих в обществе. Социальная среда

представляет собой культурно-психологический климат, создаваемый обществом посредством материального, интеллектуального и психологического взаимодействия между

людьми [1]. Социальная востребованность поднимает качество жизни пожилого человека на более высокий уровень, придает уверенность в себе, является мощным стимулятором его физической, интеллектуальной и духовной активности. Ошибочно рассматривать любую деятельность человека как обусловленную только либо биологически, либо социально. Нет ни одного социального проявления жизни человека, которое не было бы неразрывно связано с его биологическими параметрами. И наоборот – чем выше культура человека, т.е. чем шире сеть его социальных связей, тем больше возможностей он имеет для влияния на свою биологическую составляющую [2].

Эффективно решать проблему человека в целом, в т.ч. проблему охраны психического здоровья, невозможно без глубокого понимания биологической роли старения. При этом важно осознавать, что старость – это награда, которую судьба выдает далеко не каждому человеку, хотя эта награда имеет и определенные отягощения [3]. Статистика свидетельствует, что только один человек из 350 станет долгожителем, т.е. проживет 90 лет, и только один из 20 тыс. отпразднует свое 100-летие.

Цель исследования. Дать оценку степени влияния основных факторов социальной среды на формирование психологических особенностей людей пожилого возраста в зависимости от их личностных свойств и выявить возможности оптимизации социально-личностных взаимодействий.

Материалы и методы. Исследования внешних и внутренних факторов, определяющих формирование психологических особенностей людей пожилого возраста, проведены на основе анализа собственных многолетних наблюдений и литературных данных, опросов представителей различных возрастных групп, применения методов обобщения и экстраполяции.

Результаты и обсуждение. Важнейшими факторами сохранения психического здоровья людей старших возрастных групп являются вовлечение их в активную социальную жизнь, обеспечение условий максимальной продолжительности профессиональной дея-

тельности, выработка у них чувства самоуважения и умения противостоять стрессовым воздействиям окружающей среды. Сохранение психического здоровья пожилых людей – залог прочности политических, экономических и духовно-нравственных устоев общества.

Этические проблемы возрастных демографических изменений. Внутренняя среда человека с ее телесным, интеллектуальным и духовным содержанием находится в постоянной динамической связке с социальной средой. С одной стороны, социальная среда пребывает в непрерывном структурном и качественном изменении под влиянием объективных факторов, с другой стороны, внутренняя среда человека постоянно преобразуется в зависимости от динамики личностных показателей: возраста, профессионального роста, социального статуса и др. Сложные взаимные переплетения этих динамических процессов и формируют психологическую структуру личности [4, 5]. Подобно растению, которое в одном климате может зачахнуть, а в другом пышно расцвести, человек может испытывать внутреннюю удовлетворенность и быть хорошим работником в одном коллективе и совершенно подавленным в другом. При этом основным связующим звеном между поведением и средой являются эмоциональные контакты [6]. На фоне смены государственного строя в нашей стране произошли выраженные возрастные демографические изменения, поэтому новая мораль и новый тип фактических отношений к пожилому человеку в настоящее время еще только формируются.

Значительные сдвиги в возрастной структуре общества, начавшиеся с середины прошлого столетия, трансформируют отношение к старшему поколению в различных направлениях, объемах и качестве [7]. В целом общество признает, что пожилые люди вносят многогранный вклад в социальное развитие России. С одной стороны, они поддерживают позитивные изменения в современном обществе, стремятся активно участвовать в социальной, культурной и экономической жизни, с другой – являются хранителями духовных и нравственных ценностей, сохраняют способ-

ность к посильной трудовой деятельности, проявляют готовность передавать опыт и восполнять ресурсы, затраченные на обеспечение их жизнедеятельности.

Вместе с тем на этом фоне как парадокс выглядит тот факт, что достаточно часто демографическое старение воспринимается (и не только рядовыми гражданами, но некоторыми представителями научной, экономической и государственной элиты) как угроза социальному развитию и экономическому благополучию общества. То есть, с одной стороны, мы стремимся увеличить продолжительность жизни человека, а с другой – обеспокоены увеличением численности пожилых людей. Возникает вопрос: каким образом можно достичь увеличения срока жизни без увеличения числа людей – носителей этих продолжительных сроков жизни? Такая обеспокоенность некоторых политических деятелей увеличением относительной численности старшей возрастной группы населения России представляет собой классический пример постановки проблемы с ног на голову!

Безусловно, на общественное сознание огромное влияние оказывают стереотипы. Стереотип старости, сформировавшийся в обществе, является отражением положения старых людей, живущих в этом обществе. Существуют два стереотипа в отношении к пожилым людям: позитивный, в основе которого лежит ценность жизненного опыта и мудрости старых людей, потребность уважения к ним и соответствующей опеки, и негативный, который заставляет смотреть на старого человека как на ненужного, лишнего, бесполезного нахлебника, а его опыт расценивает как устаревший и неприемлемый в текущее время. При этом негативный стереотип действует не только на индивидуальном, но и на групповом и общественном уровнях. Макросоциальный анализ показывает, что стратификация общества в отношении к пожилым людям осуществляется в соответствии с двумя базовыми ценностями – продуктивностью и результативностью. Ошибочное понимание возрастной составляющей общества в реализации этих принципов лежит в основе негативного отношения к пожилым людям.

К основным факторам социального стресса, отрицательно влияющим на психическое здоровье пожилого человека, можно отнести: распространенность в обществе негативного отношения к старшему поколению, суждений, оправдывающих нарушение норм заботы о пожилых; противоправные действия в отношении пожилых (насилие, грубое отношение); негативное отношение медицинских и социальных работников к оказанию полной помощи больным старших возрастных групп; отказ семьи от попечительства над пожилыми родственниками.

В сознании общества одновременно сосуществуют представления разных эпох, разных общественных групп, разных культурно-исторических укладов. При этом негативные представления о позднем возрасте оказывают влияние как на государственную политику, подвигая ее к дискриминации пожилых людей, так и на социальную идеологию, а главное – на психику пожилых людей, принуждая их соответствовать негативным образам, формировать заниженную самооценку, постепенно перемещаться на социальную обочину.

У значительного числа пожилых людей все эти факторы формируют состояние дезадаптации и депрессии, что проявляется в преобладании мыслей о безысходности своего существования, утрате смысла жизни, ностальгическом уходе в воспоминания о прошлом, ощущении своего социального статуса как низшей ступени общественной иерархии.

Отношение к старшей возрастной группе формируется исходя из экономической структуры общества, политических взглядов, культурного и исторического наследия страны. Например, «экономический» избыток старых людей, созданный политикой фиксированного возраста выхода на пенсию, официально утверждает статус пожилых людей как социально и политически лишних, отодвигая их на периферию общественной жизни [8]. Этому способствует и возрастной эгоизм молодого поколения в стремлении к карьерному росту.

Разобщенность и отчужденность поколений в большинстве развитых стран стреми-

тельно нарастают. Эта тенденция наблюдается и в России. Возрастные демографические сдвиги внесли значительные изменения не только в количественные, но и в качественные соотношения между поколениями. Межпоколенческие связи осуществляются непосредственно в рамках семьи, родственного и дружеского окружения, а также в общей социальной среде. Система таких связей включает в себя широкий спектр морально-этических правил, регулирующих отношения между возрастными группами. Важной частью этих правил являются экономические отношения, т.е. механизмы распределения частных и общественных ресурсов [9, 10].

Вместе с тем не только экономические отношения, но и взаимное уважение между различными возрастными группами, основанное на принятии психоэмоциональных особенностей и социальных интересов молодого и пожилого населения, должно лечь в основу возрастной гармонизации общества. Традиционно в России пожилые люди всегда пользовались привилегированным статусом, уважением и вниманием. В настоящее время эти традиции постепенно разрушаются. Преодоление таких тенденций находится в интересах не столько пожилых людей, сколько молодых, которые должны беспокоиться о своем будущем статусе.

Следует отметить, что проблема межпоколенческих взаимоотношений относится к категории вечных ценностей. Еще Сократ говорил, что если нет почтения к старцам – его не будет и к отцам. Действительно, старея, человек подпадает под действие тех сложившихся в общественном мнении психологических стереотипов восприятия пожилых людей, которые он сам закладывал в молодости по отношению к людям старших возрастных групп. Так, если молодой человек называет кого-то «старый хрыч», то этим он закладывает камень в моральную стену будущего отношения к самому себе, когда он «вдруг» ощущает, что сам стал этим «старым хрычом».

Социальная и экономическая гармонизация межвозрастных отношений с учетом специфики интересов различных возрастных групп, с одной стороны, во многом будет

способствовать возрождению в обществе атмосферы, в которой непочтительное отношение к старшим должно рассматриваться как грубое нарушение моральных устоев, а с другой – будет обеспечивать возможность оптимального использования профессиональных резервов старшего поколения в различных сферах жизни общества.

Безусловно, общественный статус человека во многом определяется возрастными демографическими противоречиями. Молодость стремится к революционным преобразованиям, пожилой возраст – сторонник эволюционного развития общества. Молодой человек имеет преимущество в анализе динамических процессов социальной жизни, а пожилой – в анализе ее устойчивых положений. Однако эти противоречия не должны приобретать антагонистический характер. Мудрость государственной демографической политики состоит в умении находить формы гармонизации возрастных противоречий. К сожалению, у нас в стране существует значительный разрыв между теоретическим осмыслением проблем людей старших возрастов, содержанием законодательных актов, социальных программ и их практической реализацией [11]. Для эффективного решения социально-экономических и морально-этических проблем жизни старшего поколения нужна парадигма, способная объединить действия государственных, общественных и религиозных организаций.

Роль семьи в формировании психического здоровья пожилого человека. Важным элементом социальной среды является семейное окружение (малый социум). Хорошо известно, что социальный статус пожилого человека во многом определяет его положение в семье. Семья является важнейшим институтом развития и формирования социальной устойчивости человека на протяжении всей жизни. Семейные люди более уверены в завтрашнем дне, в безопасности и защищенности от повседневных трудностей. Одиноким пожилые люди значительно раньше и в большей мере начинают нуждаться в медико-социальной помощи на дому, у них ниже удовлетворенность качеством жизни, показатели здоровья [12].

В настоящее время семья в соответствии с изменением системы духовно-нравственных ценностей перестает играть основополагающую роль в жизни общества и обеспечении физиологического старения населения. Традиционная установка на опеку престарелых в семье радикально меняется в худшую сторону вследствие давления рыночной идеологии, изменяющей нравственную парадигму общества.

Экспертная оценка личности пожилого человека. При экспертной оценке личности пожилого человека чаще всего отмечают негативные признаки, которые формируют психологический портрет старого человека: снижение самооценки, пессимизм, опасение одиночества и беспомощности, раздражительность, снижение интереса к новому, эгоцентричность, повышенное внимание к своим болезням. Ослабление интеллекта с возрастом проявляется в некотором замедлении восприятия, уменьшении объективности мышления и косности суждений. Однако нередкий парадокс человеческой жизни заключается в том, что у многих интеллектуальное умирание происходит гораздо раньше, чем физическое одряхление. Это люди, которые по собственной воле начинают изолироваться от общества, встают на путь сужения объема личных возможностей, на путь деформации структуры личности. Некоторые в 60–65 лет сразу становятся одряхлевшими, страдающими от образовавшихся внутренних и социальных пустот, ощущения общей неполноценности. В психологии пожилого возраста имеет место понятие «эгоистическая стагнация» [13]. Эгоистическая стагнация в пожилом возрасте – это разрыв человека с настоящим временем, замкнутость в сфере своего прошлого, где смысл жизни сковывается букетом разнообразных заболеваний, без которых теряется значительная часть Я. В исследованиях гериатров, психиатров и социологов, посвященных проблемам пожилых, психологический дискомфорт, депрессия, одиночество и хронические заболевания чаще всего подаются как «неотъемлемые атрибуты» позднего периода жизни.

Однако далеко не все специалисты согласны с такой трактовкой изменений лично-

сти в позднем возрасте. Нужно учитывать, что эти оценки делаются врачами и социальными работниками, как правило, на основе контактов с людьми, имеющими определенные отклонения от физиологического старения, социально зависимыми и немощными пациентами. В то время как основная часть старшего поколения остается вне интересов аналитиков. Тем не менее психологические исследования пожилых людей показали несостоятельность мнения как об общем сокращении их духовных качеств, так и о деградации личности [14, 15].

Процесс старения вовсе не означает деградацию личности, это процесс ее преобразования и, как правило, не в худшую сторону. Старость, как и предыдущие периоды жизни, раскрывает новые перспективы. Современные научные данные все более убедительно определяют старость как качественно своеобразный отрезок онтогенеза, в течение которого развитие человека продолжается в особой форме, сосредоточенной на психобиоаналитических процессах обработки информации, полученной в предшествующие периоды жизни. Многие психологи и геронтологи приходят к выводу, что в позднем периоде жизни не только не происходит значительных негативных изменений личности, но, напротив, психика пожилого человека приобретает стабильность, терпимость, глубину суждений, способность более четко анализировать сложные жизненные ситуации.

Личность в старости совмещает в себе прошлое и настоящее. Обозревая свой жизненный путь, пожилой человек может испытывать удовлетворение или разочарование. Если он осознает свою жизнь как единство замыслов и реальности, он уравновешен, спокойно смотрит в будущее, а смерть воспринимает как естественный конец жизни.

Многие пожилые люди не только достаточно долго сохраняют высокий интеллектуальный потенциал, работоспособность и профессиональную компетентность, но и достигают вершин подлинной мудрости. Мудрость – это особый феномен психического развития, который открывает перед человеком качественно иное представление о фундаментальных законах жизни и мирозда-

ния в целом. Мудрость является противоречием представлениям о старости как о чисто инволютивном процессе. Мудрость – это тот универсум, который всегда найдет то, что будет радовать и укреплять духовные силы человека, делать устойчивыми жизненные позиции, уводить от уныния и чувства беспомощности. Мудрость возраста создает уверенность в себе, гордость за достойно прожитые годы, за созданные материальные и социальные блага, которыми в настоящее время пользуются преимущественно молодые.

Пожилые и старые люди используют структуру своего опыта для сохранения имеющихся знаний и приобретения новых. Старые люди могут в значительной степени развивать имеющиеся навыки и формировать новые. В настоящее время многие люди в возрастной группе 60–70 лет не причисляют себя к категории «старых» и не оставляют мысли о продолжении профессиональной деятельности в тех или иных вариантах.

Психология мотивации на активное долголетие. Активное долголетие – это интегральный показатель качества и эффективности работы всех сфер деятельности государства: политической, экономической, социальной, экологической, медико-биологической и др. Во многом долголетие человека определяется морально-этическим климатом общества, который оказывает отчетливое влияние на психическое здоровье пожилого человека. Надо отказаться от стереотипных представлений о старшем возрасте как о периоде доживания и исключения большинства жизненных возможностей. Наоборот, это еще один период полноценной и продуктивной во всех отношениях жизни. Основой психологии пожилого возраста должна стать мотивация на долголетие. Долголетие есть следствие гармонии человека с социальной средой. Самое главное в этой гармонии – психологический комфорт в общении с ближним и дальним социальным окружением.

Признавая всю мощь влияния социальной среды на личность, важно делать акцент на собственную ответственность человека за продолжительность и качество своей жизни. Пожилой человек обязан знать, что забота о нем как о полноценном члене обще-

ства должна лежать не только на плечах государства. Забота о своем здоровье – это гражданская обязанность и самого пожилого человека. Несмотря на всю многогранность деятельности человека, основную ответственность он должен нести за продолжительность и качество собственной жизни. Важнейшим здесь является желание самого человека стать долгожителем с сохранением физической и умственной активности. Поэтому необходимо максимально сместить акцент ответственности за продолжительность и качество жизни на себя, считая здравоохранение и социальные службы лишь вспомогательным элементом в защите, поддержке и укреплении здоровья, формировании условий качественной жизни.

В значительной степени продолжительность жизни зависит от индивидуальных особенностей поведения человека – его пристрастий и привычек, темперамента, работоспособности, волевых качеств, интеллектуального, духовного и культурного развития. Продолжительность жизни индивида прежде всего определяется состоянием духа человека, его самооценки, представлением о собственной значимости, тем, насколько он сам считает необходимым и оправданным собственное существование. На продолжительность жизни человека существенное влияние оказывают личностные установки, включая понимание смысла жизни и нравственно-этические оценки ее многосложных событий. Вот основные черты долгожителя: тип высшей нервной деятельности, как правило, сильный и уравновешенный; хорошая память, высокая умственная и физическая активность; общительность, доброжелательность, высокий интерес к событиям и явлениям окружающего мира. Именно от этих качеств во многом зависит социально активная продолжительность жизни человека, представляющая собой наибольшую ценность.

Доказано, что люди, настроенные оптимистично, живут дольше пессимистов. Сохранять общительность, не допускать сужения привычного круга интересов с годами – вот залог оптимистического взгляда на жизнь. А он в свою очередь обеспечивает

психическое здоровье, которое в преклонном возрасте не менее важно, чем физическое. Бернард Шоу, создавая «Назад к Мафусаилу» [16], видел в долголетьи идеальное состояние человечества, очень похожее на рай.

Долголетие невозможно без ясной цели жизни, обеспечивающей духовный рост, творчество, активную социальную позицию, интеллектуальное совершенствование личности, обогащение внутреннего мира. Только труд и жесткая самодисциплина формируют высокую духовную, интеллектуальную и физическую активность, которая лежит в основе мотивации на долгожительство, определяет принцип целостности личности, ее психологическую матрицу.

Доказано, что психологической базой долголетия является ощущение счастья, которое в свою очередь напрямую зависит от сложных переплетений внутренних установок человека и специфики ближнего и дальнего социального окружения. Однако счастье больше зависит от внутренних установок человека, чем от внешних условий. Ощущение счастья определяется способностью управлять своим настроением, умением замечать позитивные составляющие окружающей среды, светлые стороны жизни. Способность управлять своим настроением, умение видеть во всех жизненных эпизодах хорошую сторону – это почва, на которой возрастает ощущение счастья – важнейшее условие долгой здоровой жизни.

Долгожитель целенаправленно поддерживает душевное равновесие, возвращает и культивирует мудрость, прагматично извлекает пользу из всего ментального и нравственного богатства мира на основе самопознания, самосовершенствования, самообучения, самовоспитания, самокритичности. Наряду с множеством различных факторов, определяющих возможность долголетия человека, психологический фактор следует считать ведущим. В свою очередь главным условием формирования психологии долгожителя является позитивное мышление. Позитивное мышление есть концентрированное выражение того, что объединяет мысли и действительность в совокупность норм, принципов, идеалов бытия и культуры человека. Позитивное

мышление придает старости метафизическое, вселенское значение – это не только основа высокого качества личной жизни человека, но и главный двигатель развития социальной среды.

Заключение. Решение проблемы охраны психического здоровья пожилого человека требует глубокого понимания биологической сущности старения, осознания того, что старение является фундаментальным физиологическим процессом. Психическое развитие человека как часть этого фундаментального процесса включает в себя широкий спектр факторов, обусловленных традиционно устойчивыми принципами и динамическими изменениями социальной среды. Сущность человека с его соматическим, интеллектуальным и духовным содержанием находится в постоянной динамической связке с социальной средой. При этом процесс возрастных преобразований психики зависит от характера социально-личностных взаимоотношений, которые в равной степени определяются как общебиологическими параметрами человека, так и особенностями социальной среды. В позднем периоде жизни происходят не только негативные изменения личности, напротив, психика пожилого человека приобретает стабильность, терпимость, глубину суждений, способность более четко анализировать сложные жизненные ситуации. Многие пожилые люди не только долго сохраняют высокий интеллектуальный потенциал, работоспособность и профессиональную компетентность, но и достигают вершин подлинной мудрости. Отношение государства и общества к людям пожилого и старческого возраста является наиболее объективным показателем уровня социального благополучия. Мудрость государственной демографической политики состоит в умении находить формы гармонизации межвозрастных отношений, что обеспечивает возможность оптимального использования профессиональных резервов старшего поколения в различных сферах жизни общества. Общество должно прийти к пониманию того, что сохранение психического здоровья пожилых людей – залог прочности политических, экономических и духовно-нравственных устоев социума.

Литература

1. Ясвин В.А. Образовательная среда: от моделирования к проектированию. М.; 2001. 365.
2. Хойфт Г., Крузе А., Радебольд Г. Геронтопсихосоматика и возрастная психотерапия. М.; 2003. 363.
3. Шабалин В.Н., ред. Руководство по геронтологии. М.; 2005. 800.
4. Зейгарник Б.В. Теория личности К. Левина. М.; 1981. 118.
5. Stokols D. Environmental psychology. Annual Rev. of Psychol. 1978; 29: 258–271.
6. Журавлев А.Л., ред. Социальная психология: учебное пособие. М.; 2002. 351.
7. Ермолаева М.В. Психология зрелого и позднего возрастов в вопросах и ответах. М.; 2004. 280.
8. Мартыанов В.С., Фишман Л.Г. Этика добродетели для новых сословий: трансформация политической морали в современной России. Вопросы философии. 2016; 10: 34–56.
9. De Young R. Environmental Psychology Overview. In: Ann H. Huffman, Stephanie Klein, eds. Green Organizations: Driving Change with IO Psychology. Routledge; 2013: 17–33.
10. Gifford R. Environmental Psychology: Principles and Practice. 5th ed. Colville, WA: Optimal Books; 2014. 599.
11. Краснова О.В., Галасюк И.Н., Шинина Т.В. Психология личности пожилых людей и лиц с ограничениями здоровья. М.; 2010. 200.
12. Елютина М.Э., Болотов Г.И. Повседневная жизнь пожилой семьи: стратегия планирования и жесткой экономии ресурсов. Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Социология. Политология. 2017; 17 (1): 10–15.
13. Шаповаленко И.В. Возрастная психология (Психология развития и возрастная психология). М.; 2005. 349.
14. Краснова О.В., Лидерс А.Г. Социальная психология старения: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.; 2002. 288;
15. Stokols D., Mirs S., Runnerstro M.G., Hipp J.A. Psychology in an Age of Ecological Crisis: From Personal Angst to Collective Action. American Psychologist. 2009; 64: 181–193.
16. Шоу Б. Назад к Мафусаилу. М.; 1980. 383.

**INFLUENCE OF SOCIAL ENVIRONMENT
ON MENTAL HEALTH FORMATION OF AN ELDERLY PERSON****V.N. Shabalin, S.N. Shatokhina***Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia*

e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru

Since the mid last century, due to chronological aging and biological rejuvenation of the population, psychology of the elderly people is undergoing significant changes. In 1990's in Russia, these changes received an additional profound impetus as a result of a radical change in the state system of the country. Peculiarities of the mental development of an elderly person are made up of several closely related factors, caused by the changes in social environment as well as in principles determining the status of an ordinary member of the society. Political, economic, moral and ethical components of the social environment determine the dynamics of a person's mental health during the entire gerontogenesis. At the same time, the process of age-related changes in the psyche depends on the nature of social-personal interactions and can be manageable in many ways.

The purpose of the paper was to assess the influence of the main social environmental factors on the formation of psychological characteristics of elderly people, depending on their personalities and to identify the possibility of optimizing social-personal interactions.

Materials and Methods. Studies of external and internal factors that determine the formation of psychological characteristics of elderly people are based on analysis of the authors long-term observations and literature data, surveys of representatives of different age groups, generalization and extrapolation methods.

Results. It is proved that the inner environment of a person with its somatic, intellectual and spiritual content is in a constant dynamic connection with the social environment. Besides, the best way to maintain the mental health of elderly people is to involve them in active social life, to ensure favourable conditions for professional activity, to developing a sense of self-esteem and ability to resist stressful environmental influences. The authors note, that maintaining mental health in elderly people contributes to strong political, economic, spiritual and moral foundations of the society.

Conclusion. Solving the problem of mental health in elderly people requires a deep understanding of the biological essence of aging. It is necessary to understand that aging is a fundamental physiological process. In the late period of life, not only negative personality changes occur, but the mentality of an elderly person acquires stability, tolerance, depth judgments, ability to analyze complex life situations more clearly.

The attitude of the state and society towards the elderly and old-aged people is the most objective indicator of social well-being. The wisdom of the state demographic policy is the ability to find ways of harmonizing age relations. It makes possible to use the professional experience of the older generation in various public spheres.

Keywords: demographic aging, social environment, psychology of elderly people, psychological adaptation, psychological stereotypes, intellect, psychosomatic interrelations.

References

1. Yasvin V.A. *Obrazovatel'naya sreda: ot modelirovaniya k proektirovaniyu* [Educational environment: from modeling to design]. Moscow; 2001. 365 (in Russian).
2. Heuft G., Kruse A., Radebold G. *Gerontopsichosomatika i vozrastnaya psikhoterapiya* [Gerontopsychosomatics – psychotherapy of the elderly]. Moscow; 2003. 363 (in Russian).
3. Shabalin V.N. *Rukovodstvo po gerontologii* [Guidance on gerontology]. Moscow; 2005. 800 (in Russian).
4. Zeygarnik B.V. *Teoriya lichnosti K. Levina* [Theory of K. Levin's personality]. Moscow; 1981. 118 (in Russian).
5. Stokols D. Environmental psychology. *Annual Rev. of Psychol.* 1978; 29: 258–271.
6. Zhuravlev A.L. *Sotsial'naya psikhologiya: uchebnoe posobie* [Social psychology: Manual]. Moscow; 2002. 351 (in Russian).
7. Ermolaeva M.V. *Psikhologiya zrelogo i pozdnego vozrastov v voprosakh i otvetakh* [Psychology of mature and advanced ages in questions and answers]. Moscow; 2004. 280 (in Russian).
8. Mart'yanov V.S., Fishman L.G. *Etika dobrodeteli dlya novykh sosloviy: transformatsiya politicheskoy morali v sovremennoy Rossii* [Ethics of virtue for new social classes: transformation of political morality in modern Russia]. *Voprosy filosofii.* 2016; 10: 34–56 (in Russian).
9. De Young R. Environmental Psychology Overview. In: Ann H. Huffman, Stephanie Klein, eds. *Green Organizations: Driving Change with IO Psychology*. Routledge; 2013: 17–33.
10. Gifford R. *Environmental Psychology: Principles and Practice*. 5th ed. Colville, WA: Optimal Books; 2014. 599.
11. Krasnova O.V., Galasyuk I.N., Shinina T.V. *Psikhologiya lichnosti pozhilykh lyudey i lits s ogranicheniyami zdorov'ya* [Psychology of elderly people and persons with limited health]. Moscow; 2010. 200 (in Russian).
12. Elyutina M.E., Bolotov G.I. *Povsednevnyaya zhizn' pozhiloy sem'i: strategiya planirovaniya i zhestkoy ekonomii resursov* [Everyday life of an elderly family: strategy for planning and austerity]. *Izv. Sarat. un-ta. Nov. ser. Ser. Sotsiologiya. Politologiya.* 2017; 17 (1): 10–15 (in Russian).
13. Shapovalenko I.V. *Vozrastnaya psikhologiya (Psikhologiya razvitiya i vozrastnaya psikhologiya)* [Age psychology (Developmental psychology and developmental psychology)]. Moscow; 2005. 349 (in Russian).
14. Krasnova O.V., Lidars A.G. *Sotsial'naya psikhologiya stareniya: ucheb. posobie dlya stud. vyssh. ucheb. zavedeniy* [Social psychology of aging: Manual for graduate students]. Moscow. 2002. 288 (in Russian).
15. Stokols D., Misr S., Runnerstro M.G., Hipp J.A. Psychology in an Age of Ecological Crisis: From Personal Angst to Collective Action. *American Psychologist.* 2009; 64: 181–193.
16. Show B. *Nazad k Mafusailu* [Back to Methuselah]. Moscow; 1980. 383 (in Russian).

УДК 612.285-897+797.212
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17224

ОСОБЕННОСТИ МЕЖСИСТЕМНОЙ ИНТЕГРАЦИИ И ХЕМОРЕАКТИВНОСТИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СПОРТИВНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Н.В. Балиоз, В.И. Баранов, Ю.В. Боброва, В.Э. Диверт, С.Г. Кривошеков

*Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины,
г. Новосибирск, Россия*

e-mail: krivosch@physiol.ru

Понимание адаптивных изменений в механизмах регуляции газообмена и кислородного обеспечения организма в зависимости от уровня спортивного мастерства актуально для управления тренировочным процессом.

Цель исследования – изучить особенности адаптивных реакций спортсменов циклических видов спорта разного уровня подготовки в ответ на гипоксическую и гиперкапническую нагрузку.

Материалы и методы. Обследованы пловцы и легкоатлеты-бегуны (все мужчины) высокого и среднего уровня спортивной квалификации в возрасте от 18 до 23 лет. Регистрация кардиореспираторных показателей проводилась на эргоспирометрической системе OxyconPro® (Erich Jaeger). Спортсмены-пловцы подвергались отдельным воздействиям: а) плавно нарастающей (с 20,9 до 10 % O₂) гипоксии в течение 25 мин; б) плавно нарастающей гиперкапнии (дыхание в замкнутое пространство) в течение 25 мин. Спортсмены-бегуны испытывали воздействие острой (10 % O₂) гипоксии в течение 10 мин.

Результаты. Для высококвалифицированных спортсменов-пловцов характерно снижение ответных реакций сердца на гипоксию и меньшая чувствительность к изменениям парциального давления кислорода в альвеолярном газе. При этом у пловцов высокой спортивной квалификации происходит совершенствование механизмов межсистемной интеграции, что обеспечивает повышение «точности» физиологической настройки в изменениях вентиляторных и сердечных ответов на гипоксическое и гиперкапническое воздействие. Для высококлассных спортсменов-легкоатлетов (бегунов на средние дистанции) различий в абсолютных значениях кардиореспираторных показателей в ответ на дыхание гипоксической смесью по сравнению со спортсменами более низкой квалификации не наблюдается, но, так же как и у пловцов, отмечается совершенствование механизмов межсистемной интеграции – повышение «точности» настройки газообменной регуляции ответа на внутреннюю гипоксическую гиперкапнию, проявляющееся в усилении тесноты обратной связи прироста легочной вентиляции и прироста давления CO₂ в артериальной крови.

Выводы. Усиление межсистемной интеграции обеспечивает оптимальность хемореактивных ответов на гипоксические и гиперкапнические возмущения газового гомеостаза организма и отражает «точность» адаптивных настроек кардиореспираторной системы у спортсменов высокого класса при интенсивных аэробных нагрузках.

Ключевые слова: спортсмены высокого класса, хемореактивность, гипоксия, гиперкапния, кардиореспираторная система.

Введение. Профессиональные спортивные тренировки, как правило, сопровождаются специфическими для конкретного вида спорта адаптивными изменениями системы кислородного обеспечения организма. В связи с этим ведутся поиски физиологических критериев функциональных резервов организма спортсменов и способов контроля тре-

нировочных процессов. Одним из перспективных направлений является исследование адаптивных изменений хеморефлекторной регуляции газообмена на возмущающее внешнее воздействие (гипоксия, гиперкапния) [1–3]. На сегодняшний день подробно описаны базовые механизмы регуляции кислородтранспортных процессов в организме в

покое и при мышечной работе. Необходимо отметить следующие важные моменты. Отклонения давления крови и уровней содержания в ней углекислого газа и кислорода воспринимаются рецепторами рефлексогенных зон в области дуги аорты, разветвления сонных артерий, устья вен у предсердий и в области ствола мозга, влияющими через нейронные сети на дыхательную и сердечно-сосудистую системы. При этом активируются как собственные рефлексы в кардиореспираторной системе, так и сопряженные с другими системами организма [4, 5]. Анализ влияния активации хеморецепторов при гипоксии и гиперкапнии на сердечно-сосудистые реакции и вегетативную нервную систему показал, что гипоксемия вызывает большой прирост периферического сопротивления и частоты сердечных сокращений по сравнению с гиперкарбией [6]. В зависимости от силы хеморефлекторного раздражения функциональная нагрузка на сердце сохраняется или увеличивается [7]. Длительное изменение состава вдыхаемого воздуха от атмосферного до гипоксического вызывает сдвиг порогов для дыхательных реакций и симпатической активности, а также реакций сердца во время возвратного гиперкапнического теста [8, 9]. Это позволяет предполагать существование выраженной интеграции дыхательных и сердечно-сосудистых реакций при хеморецепторных воздействиях. Исходя из постулата, что для повышения физиологических резервов кровообращения, дыхания и энергообмена важна согласованная деятельность легких, сердца, сосудов, а также согласованность проявлений кислородтранспортных и реологических свойств крови, можно допустить, что для высококлассных спортсменов характерно совершенствование механизмов комплексной регуляции газообмена, в которые вовлечены хемореактивные свойства и вегетативная регуляция. Однако остается нерешенным вопрос о том, как строятся эти взаимодействия.

Очевидно, что адаптивные (аллостатические) изменения, которые происходят в механизмах регуляции газообмена организма, не могут иметь простой линейный характер. В регуляции участвует множество подсистем, взаимодействие которых обеспечивает необ-

ходимый результат. В 2014 г. Р. Guyenet опубликовал схему, в которой показал место хеморефлексов в регуляции системного гомеостаза организма [10]. Согласно этой схеме контроль уровней CO_2 и O_2 в крови осуществляется системами гомеостатирования, включающими афферентные звенья – периферические (каротидные) и центральные хеморецепторы, имеющие прямые и обратные связи с центральным водителем дыхательного ритма, которые через структуры автономной нервной системы влияют на систему кровообращения – тонус сосудов и работу сердца. В свою очередь барорецепторы сосудистой системы, участвующие в контроле АД, имеют обратное влияние на систему дыхания. Автором прослежены сердечно-легочные реакции на спинном и понтомедуллярном уровнях и описана регуляция газообмена при изменениях газоснабжения организма. Этим также объясняется тот факт, что острые возмущения в газах крови вызывают изменения психологического состояния: пробуждение, аверсивные ощущения, стресс, – в которых задействованы многие другие отделы головного мозга. Иными словами, в регуляции газового гомеостаза участвует множество структур, в т.ч. и центральной нервной системы. Вполне очевидно, что с ростом спортивного мастерства эти механизмы будут претерпевать адаптивные преобразования.

Все вышеописанные механизмы, с одной стороны, важны для понимания и прогноза адаптивных изменений в организме, а с другой – будут характеризовать уровень спортивной квалификации в отдельном виде спорта. Поскольку длительные физические тренировки, используемые в спорте, изменяют функциональные резервы кардиореспираторной системы [11], можно предполагать, что с ростом уровня спортивной квалификации формируются специфические настройки регуляции газообменной функции.

Цель исследования. Оценить адаптивные изменения в механизмах регуляции газообмена и кислородного обеспечения организма в зависимости от уровня спортивной квалификации.

Материалы и методы. В лабораторных условиях обследовано две группы спортсме-

нов (мужчин) в возрасте от 18 до 23 лет: пловцы и легкоатлеты-бегуны. Проведено две серии исследований. В первой серии обследовано 19 спортсменов-пловцов, разделенных по уровню спортивного мастерства на группу невысокой спортивной квалификации (10 чел., 2–3-й разряд) и группу спортсменов высокой квалификации (9 чел., кандидаты и мастера спорта). В дальнейшем первая подгруппа спортсменов с более низкой спортивной квалификацией именуется как разрядники (Р), а вторая – как мастера (М). В 1-й серии исследований спортсмены подвергались раздельным воздействиям: а) плавно нарастающей гипоксии в течение 25 мин; б) плавно нарастающей гиперкапнии в течение 25 мин. Снижение концентрации кислорода обеспечивалось специальным устройством – гипоксикатором, изготовленным на базе импортного кислородного концентратора типа NewLife компании AirStep (США) согласно свидетельству на полезную модель № 24098 от 27.07.2002 (модель устройства «Тибет-4»).

В гипоксическом тесте применялось ингаляционное нормобарическое гипоксическое воздействие с экспоненциально понижающейся концентрацией O_2 во вдыхаемой газовой смеси от 20,9 до 10,5 об. %. В гиперкапническом тесте использовался метод возвратного дыхания через загубник в эластичную емкость объемом 5 л при поддержании постоянно повышенного (до 30 об. %) содержания O_2 во вдыхаемой газовой смеси. Гиперкапническое воздействие прекращалось при достижении уровня легочной вентиляции 40 л/мин или величины парциального давления CO_2 7,5 кПа.

Регистрация кардиореспираторных показателей проводилась на эргоспирометрической системе Oхусон Pro[®] (Erich Jaeger) в исходном состоянии и на 25-й мин воздействия. Непрерывно регистрировались: легочная вентиляция VE (л/мин), частота дыхания ВФ (1/мин), дыхательный объем VT (л), скорость потребления O_2 – VO_2 (мл/мин), скорость выведения CO_2 – VCO_2 (мл/мин), парциальное давление O_2 и CO_2 в конечной порции выдоха – $PetO_2$ и $PetCO_2$ (кПа), средняя концентрация O_2 и CO_2 в выдыхаемой газовой сме-

си – FeO_2 и $FeCO_2$ (об. %), концентрация O_2 и CO_2 во вдыхаемой газовой смеси – FiO_2 и $FiCO_2$ (об. %), вентиляторные эквиваленты O_2 и CO_2 – EqO_2 и $EqCO_2$ (л/л), газообменное отношение RQ, частота сердечных сокращений HR (уд./мин). Насыщение гемоглобина крови кислородом SaO_2 (%) измерялось с помощью ушного пульсоксиметра BCI Autocorr (Smiths Medical PM, Inc., USA).

Во 2-й серии обследовались легкоатлеты-бегуны на средние дистанции (21 чел.) в возрасте от 18 до 22 лет, разделенные по уровню спортивного мастерства на группу невысокой спортивной квалификации (16 чел., 2–3-й разряд) и группу спортсменов высокой квалификации (5 чел., кандидаты и мастера спорта). Спортсмены подвергались воздействию острой гипоксии (10 % O_2) в течение 10 мин. Регистрация кардиореспираторных показателей проводилась на том же приборе, как в 1-й серии, в исходном состоянии и на 10-й мин воздействия.

Расчеты проводились с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Внутригрупповые распределения показателей проверялись на нормальность по критерию Колмогорова–Смирнова ($p > 0,2$). Достоверность межгрупповых различий оценивалась по t-критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$) или по критерию Манна–Уитни. Статистическая значимость коэффициента корреляции r Пирсона проверялась на соответствие условиям для критических значений при $p < 0,05$. Расчетные данные представлены в виде средних величин и их ошибок ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. *Результаты 1-й серии исследований.* Возраст испытуемых (20,1±0,8 и 21,6±1,0 года), рост (176,9±2,2 и 178,4±3,5 см), вес (75,2±2,6 и 71,6±2,8 кг) и индекс массы тела Кетле (ИМТ) (24,0±0,7 и 22,4±0,3 кг/см²) у пловцов групп Р и М значимо не отличаются, хотя по ИМТ наблюдается тенденция ($p < 0,07$) к его снижению в группе мастеров. Исходное АД в группе мастеров и разрядников находится в пределах нормальных значений, с учетом систематической ошибки (~5 мм рт. ст.), и также значимо не отличается: разрядники – (127,2±3,4)/(73,7±1,9) мм рт. ст., мастера – (130,7±2,6)/(80,4±2,4) мм рт. ст., при этом у

мастеров отмечаются более высокие значения диастолического АД.

У мастеров по сравнению с разрядниками в исходном состоянии достоверно снижены легочная вентиляция (VE) и частота ды-

хания (BF), что согласуется с пониженным кислородным запросом в условиях покоя у первых: меньшими показателями потребления кислорода (VO_2) и выведения углекислого газа (VCO_2) (табл. 1).

Таблица 1

**Изменения показателей кардиореспираторной системы
у спортсменов-пловцов при гипоксии ($M \pm m$)**

Показатель	Разрядники (n=10)		Мастера (n=9)	
	Исходное значение	Приращение при гипоксии	Исходное значение	Приращение при гипоксии
SaO ₂ , %	97,90±0,34	-16,7±1,2	98,10±0,44	-18,0±1,8
VE, л	13,2±0,7	2,3±1,2	10,0±0,9**	0,9±0,7
BF, л/мин	18,7±1,5	1,6±2,4	12,8±1,6**	-1,5±1,2
VT, л	0,74±0,06	0,08±0,04	0,87±0,11	0,14±0,10
VO ₂ , мл/мин	306±19	-7±17	237±21*	32±23
VCO ₂ , мл/мин	279±20	41±15	210±25	46±24
PetCO ₂ , кПа	5,1±0,1	-0,51±0,09	4,8±0,2	-0,41±0,13
PetO ₂ , кПа	13,7±0,2	-7,2±0,3	14,1±0,2	-7,8±0,4
EqO ₂ , л/л	37,0±1,6	8,8±2,8	34,1±2,6	-0,3±3,4*
EqCO ₂ , л/л	41±2	24,5±7,3	39,4±3,0	-1,7±1,5***
HR, 1/мин	73,6±3,8	17,9±0,6	69,1±2,8	12,1±1,4***

Примечание. Звездочками обозначена значимость межгрупповых различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Изменения вентиляторных показателей (VE, BF, VT) при дыхании гипоксической смесью в обеих группах не значимы, однако вентиляторная реакция у мастеров и разрядников в ответ на гипоксию характеризуется неоднозначной направленностью. Возможно, это обусловлено индивидуальным влиянием тормозных обратных связей на пути передачи сигналов в дыхательный центр. На наличие таких связей в центральных механизмах управления дыханием, тонусом сосудов и работой сердца указывает G.S. Gilmartin et al. [5]. Прирост VE, в сравнении с исходным уровнем, при медленно нарастающей ингаляционной нормобарической гипоксии как у разрядников, так и у мастеров очень мал. Изменения газообмена VO_2 и VCO_2 под влиянием гипоксии разнонаправлены и не превы-

шают 25 % (табл. 1). В то же время уменьшение парциального давления кислорода и углекислого газа в последней порции выдыхаемого воздуха (альвеолярном газе) (PetO₂ и PetCO₂) достаточно выражено в каждой группе, что указывает на существенные изменения в газовом составе крови под влиянием использованного в тестах гипоксического стимула. Достоверных межгрупповых различий по этим показателям выявить не удалось. Степень снижения насыщения гемоглобина крови кислородом за время ингаляции гипоксической смеси также не различается между обследованными группами, а по величине она меньше, чем полученная нами ранее у спортсменов-легкоатлетов [12]. По-видимому, способность сохранять повышенный уровень SaO₂ в условиях гипоксии можно счи-

тять отличительным признаком тренированности в плавании. Механизмы этого недостаточно понятны и могут быть обусловлены адаптивными изменениями физиологических механизмов регуляции на всех уровнях транспорта кислорода из внешней среды до клетки, а также энергетике с привлечением анаэробных механизмов обмена веществ.

Обращает на себя внимание более стабильное поддержание в гипоксических условиях вентиляторных эквивалентов кислорода (E_{qO_2}) и углекислого газа (E_{qCO_2}) у высоко-

квалифицированных пловцов. Эти показатели отражают эффективность газообменной функции легких по связыванию кислорода и выведению углекислоты. Их достоверное возрастание у разрядников свидетельствует о существенном снижении эффективности легочного газообмена у начинающих спортсменов. В отличие от этого, в группе мастеров при гипоксии эти показатели остаются на прежнем уровне, эффективность легочного газообмена сохраняется, что, возможно, происходит за счет улучшения свойств альвеолярной вентиляции.

Таблица 2

Изменения показателей кардиореспираторной системы при гипоксическом воздействии у спортсменов-пловцов ($M \pm m$)

Показатель	Разрядники (n=10)	Мастера (n=9)	p
DHR, %	25,0±1,7	17,5±2,0***	0,01
DSaO ₂ , %	-17,1±1,2	-18,3±1,9***	-
PetO ₂ min, кПа	4,93±0,17	5,54±0,17*	0,02
bHRpetO ₂ , 1/мин кПа	-2,58±0,14	-1,83±0,20***	0,001
bHRsatO ₂ , 1/%	-0,94±0,08	-1,26±0,22***	-

Примечание. Условные обозначения: DHR, DSaO₂ – дельта ЧСС и сатурации кислорода относительно исходного уровня; bHRpetO₂ и bHRsatO₂ – чувствительность ответных реакций (ЧСС и сатурации кислорода) на численную единицу изменения стимула (PetO₂ или SaO₂) во время гипоксии. Звездочками обозначены значимые величины прироста показателей по сравнению с исходными данными: * – p<0,05; *** – p<0,001.

Минимальный уровень, которого достигает парциальное напряжение кислорода в конечной порции выдыхаемого газа в условиях гипоксии (PetO₂min), в группе М несколько выше, чем в контроле (p<0,02). Возможно, это отражает уменьшение зависимости тканевых окислительных процессов от уровня O₂ в крови с ростом профессионализма в спортивном плавании.

В табл. 2 приведены величины стандартной оценки чувствительности ответных реакций на воздействие гипоксии (bHRpetO₂ и bHRsatO₂). При этом рассчитывается величина прироста значимого эффекторного показателя (в нашем случае взята ЧСС) на численную единицу изменения стимула (PetO₂ или SaO₂), воздействующего на рецепторы, т.е. наклон прямой регрессии ЧСС(PetO₂) или ЧСС(SaO₂).

Следует отметить, что обычно используемый расчет чувствительности на единицу изменения SaO₂ в крови (bHRsatO₂) не дает межгрупповых различий в чувствительности для HR. Однако расчет той же чувствительности HR на единицу изменения парциального давления O₂ в альвеолярном газе (конечной порции выдоха) (bHRpetO₂) выявляет меньшую величину в группе мастеров с большой степенью вероятности (p<0,001). Снижение у высококлассных пловцов чувствительности тахикардальной реакции на изменения pO₂ в альвеолярном газе (которое близко к pO₂ в крови легочных капилляров) можно считать адаптивной реакцией, которая обеспечивается за счет более высоких резервных возможностей внешнего дыхания, крови, сердечно-сосудистой системы и тканевого дыхания, определяющих вы-

сокий уровень аэробной работоспособности этих спортсменов.

Отличительной особенностью реакции кардиореспираторной системы на гиперкапнию является выраженный прирост (113–136 %) легочной вентиляции (DVE) (табл. 3). Это соответствует предположению о ведущем значении уровня CO_2 в регуляции внеш-

него дыхания и роли последнего в его поддержании [3]. Однако межгрупповые различия в величине вентиляторного ответа на гиперкапнию отсутствуют, что может свидетельствовать о достаточно жестком механизме регуляции уровня углекислоты в крови, прямо связанном с метаболическими процессами в организме.

Таблица 3

**Изменение показателей кардиореспираторной системы
в ответ на гиперкапническое воздействие у спортсменов-пловцов ($M \pm m$)**

Показатель	Разрядники (n=10)	Мастера (n=9)	p
DVE, л	12,4±1,4***	13,4±1,6***	-
DVE, %	113,7±16,6***	136,1±18,3***	-
DBF, 1/мин	-0,13±0,71	0,12±0,50	-
DVT, л	0,75±0,12**	0,53±0,23	-
DPetCO ₂ , кПа	2,08±0,13***	1,49±0,21**	0,05
DHR, 1/мин	2,7±2,0	2,7±3,2	-
Пороговое парциальное давление pOgPetCO_2 , кПа	6,3±0,1***	5,2±0,2***	0,001
Чувствительность легочной вентиляции к PetCO ₂ , bVEpetCO_2 , л/кПа	12,4±1,4***	11,1±1,8***	-

Примечание. Звездочками обозначены значимые величины прироста показателей по сравнению с исходными данными: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Для определения особенностей взаимодействия внешнего дыхания и сердца как звеньев единой кардиореспираторной системы, обеспечивающей функцию газообмена, нами рассматривалась зависимость между индивидуальными приростами легочной вентиляции и ЧСС (рис. 1). Коэффициент корреляции r для группы мастеров составил -0,73 с уровнем значимости $p < 0,05$, что позволяет говорить о наличии достаточно надежной зависимости между переменными. Уравнение регрессии мастеров: (DVE на гипоксию) = 242,8 - 7,51 × (DHR на гиперкапнию) – свидетельствует о наличии обратных соотношений между величинами ответных хеморефлекторных реакций для отдельных звеньев кардиореспираторной системы – дыхания и сердца. Данные группы Р располагаются правее линии

регрессии, где в среднем близкая к группе М вентиляторная реакция DVE дополняется большей тахикардической DHR. Таким образом, в реакциях кардиореспираторной системы на селективные изменения газового состава крови присутствует механизм реципрокного дополняющего взаимодействия ответных реакций отдельных ее звеньев – внешнего дыхания и сердца. При этом: а) суммарная хемореактивность кардиореспираторной системы может изменяться в зависимости от вида спортивной тренировки, в частности снижаться при занятиях плаванием; б) с увеличением уровня спортивного мастерства наблюдается повышение «точности» физиологической настройки в изменениях вентиляторных и сердечных ответов на гипоксическое и гиперкапническое воздействие.

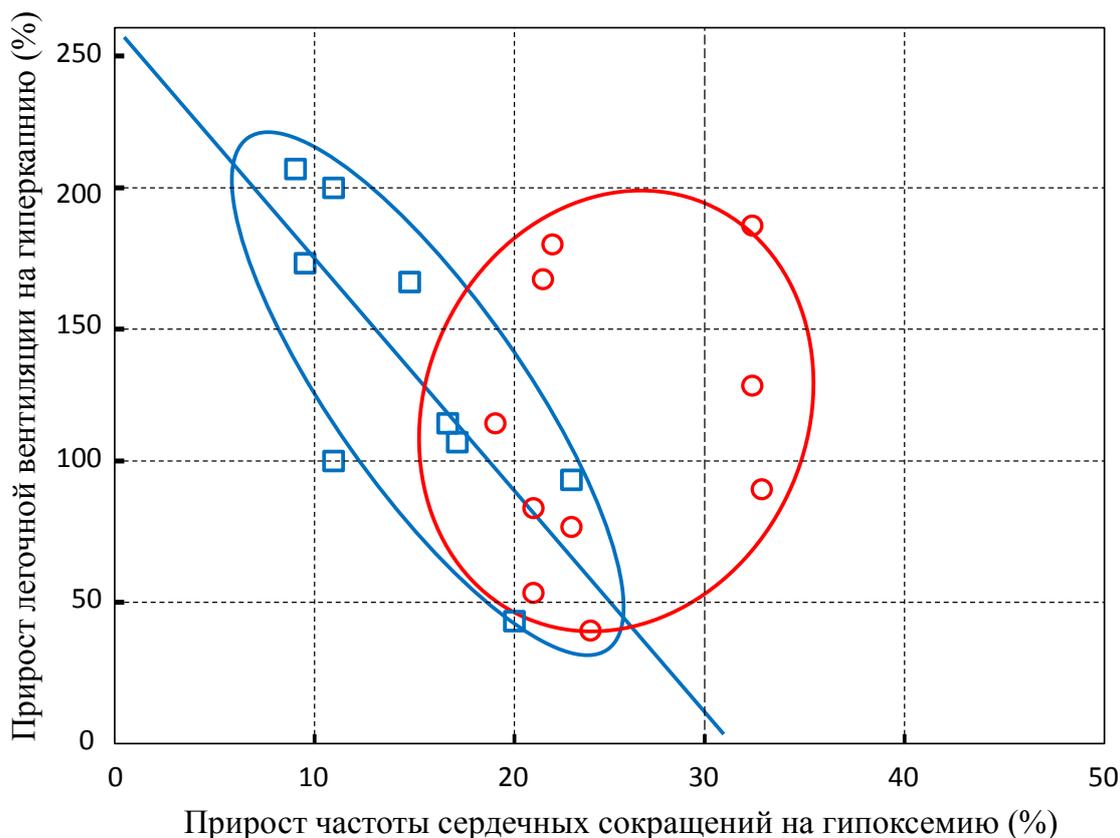


Рис. 1. Зависимость между индивидуальными приростами легочной вентиляции в ответ на гиперкапнию (в % от исходных величин) и приростами частоты сердечных сокращений в ответ на гипоксемию (в % от исходных величин) для обследованных групп пловцов. Мастера – сплошная линия регрессии, квадратики; разрядники – кружки. Эллипсы охватывают 95 % точек. Уравнение регрессии для мастеров: (Прирост легочной вентиляции на гиперкапнию) = $242,8 - 7,51 \times$ (Прирост частоты сердечных сокращений на гипоксемию), $r = -0,73$, $p < 0,05$

Результаты 2-й серии исследований. Во второй серии были обследованы спортсмены-легкоатлеты с циклическим аэробным типом нагрузки – бегуны на средние дистанции. В отличие от пловцов, у бегунов высокого уровня (группа М) индекс массы тела выше, чем у разрядников. При этом индекс массы тела мастеров и разрядников достоверно различается как по критерию Манна–Уитни ($p < 0,02$), так и по критерию Колмогорова–Смирнова ($p < 0,05$) (медиана 23,2 и 20,3; $M = 23,0$ и $20,8$; $SD = 1,31$ и $1,80$; $SE = 0,59$ и $0,45$).

В отличие от пловцов, у которых отмечается несколько повышенный уровень диастолического АД, у бегунов (при одинаковых уровнях систолического АД) систолическое и диастолическое давление у разрядников и мастеров достоверно не различалось: ис-

ходные значения у М – 128/73 мм рт. ст., у Р – 126/78 мм рт. ст.; при гипоксии – 132/74 и 135/78 мм рт. ст. соответственно.

В условиях гипоксии в обеих группах бегунов поддержание уровня сатурации крови происходит вследствие усиления вентиляции, в основном за счет увеличения глубины дыхания (около 20 %) и вентиляторного эквивалента по кислороду E_{qO_2} (примерно в 1,5 раза) при сниженной реакции со стороны частоты дыхания. Однако, в отличие от пловцов, у которых рост мастерства сопровождается большим усилением функции дыхательной системы (вентиляции и дыхательного коэффициента в условиях гипоксии) по сравнению с разрядниками, высококвалифицированные бегуны по этим показателям не отличаются от разрядников.

Таблица 4

**Показатели кардиореспираторной системы у спортсменов-бегунов
в исходном состоянии и на 10-й мин гипоксического воздействия**

Показатель	Разрядники (n=16)		Мастера (n=5)	
	Исходное значение	Приращение при гипоксии, %	Исходное значение	Приращение при гипоксии, %
SaO ₂ , %	97,70±0,24	-22,20±1,55	97,00±0,32	-19,40±1,06
VE, л	10,10±0,44	18,7±2,2	10,10±0,84	20,40±6,42
BF, 1/мин	12,5±0,9	3,52±3,70	12,70±1,98	2,81±10,10
VT, л	0,85±0,05	16,60±4,47	0,85±0,09	20,8±11,7
VO ₂ , мл/мин	273±11	-17,40±3,14	276,0±14,7	-16,20±3,61
VCO ₂ , мл/мин	245,00±9,81	15,40±3,76	241,0±18,1	17,20±3,62
PetCO ₂ , кПа	5,21±0,10	-9,73±0,76	5,11±0,18	-11,90±1,96
PetO ₂ , кПа	13,70±0,21	-57,60±0,75	13,70±0,18	-56,30±0,51
FeO ₂ , об. %	17,30±0,13	-53,90±0,61	17,40±0,32	-53,10±0,72
FeCO ₂ , об. %	3,19±0,11	-6,09±2,08	3,06±0,28	-7,55±5,17
EqO ₂ , л/л	32,8±1,5	48,90±5,62	32,1±3,2	48,80±9,09
EqCO ₂ , л/л	36,40±1,27	5,26±1,96	36,90±3,49	5,82±6,62
HR, 1/мин	65,80±2,32	32,00±3,06	59,60±4,24	36,20±8,93

Для бегунов наиболее интересные различия между группами обнаружены для показателя, характеризующего отношение прироста вентиляции (dVE) в ответ на прирост CO₂ в конечной порции выдыхаемого воздуха (dPetCO₂) в условиях гипоксии (рис. 2). Уравнение регрессии (для мастеров: $dVEG = -15,1 - 2,98 \times (dPetCO_2G)$) и уровень корреляции у мастеров ($r = -0,91$, $p < 0,03$) отражают «точность» настройки регуляции газообменных показателей в условиях гипоксии, тогда как достоверное отсутствие корреляции между аналогичными показателями у разрядников ($r = 0,01$, $p > 0,96$) говорит о недостаточной интегративности функции кардиореспираторной системы при воздействии гипоксии. Этот факт отражает индивидуальную адаптивную настройку хеморефлекторной регуляции на гиперкапнический драйв, возникающий в условиях симулирующей гипоксию физической нагрузки [11].

По результатам обеих серий можно считать, что рост спортивного мастерства (от спортсменов разрядников к спортсменам высокого класса в одном виде спорта) происходит не только за счет изменений абсолютных значений кардиореспираторных показателей, но и за счет изменения механизмов, обеспечивающих оптимальность («точность») настройки хеморефлекторных реакций на развивающуюся гипоксемию или гиперкарбию. Спортсмены более низкого уровня могут иметь аналогичные с мастерами абсолютные значения показателей кардиореспираторной системы как в исходном состоянии, так и во время дыхания измененной газовой смесью, но в их группе нередко наблюдается избыточная или недостаточная хеморефлекторная реакция. На основании полученных данных можно предполагать, что разрядники с оптимальным ответом на тестирующее воздействие, т.е. попадающие в

«эллипс» мастеров (рис. 1, 2), имеют большие перспективы профессионального спортивного роста.

Ранее нами было показано, что, в зависимости от индивидуальной хемореактивности, при проведении гипоксических и гиперкапнических тестов происходит разделение спортсменов на группы в зависимости от вида спорта [12]. Разработка этого вопроса привела нас к обнаружению тесной связи индивидуального вегетативного статуса с величинами реакций сердца и легких на ингаляционное воздействие измененными газовыми смесями и позволила утверждать, что длительные однотипные двигательные нагрузки изменяют межсистемные взаимодействия в механизмах хемореактивности. Результаты данного исследования позволяют считать,

что по мере роста спортивной квалификации происходит совершенствование механизмов межсистемной интеграции, что проявляется в оптимизации («точности») ответа физиологических систем на изменение уровней CO_2 и O_2 в крови, причем для каждого конкретного вида спорта существуют свои оптимальные зоны этих взаимодействий. Эти зоны могут служить ориентиром для выявления разрядников, имеющих перспективы высокого профессионального спортивного роста. Вместе с тем нельзя исключать требующую дополнительного исследования генетическую обусловленность «групповых мастерских настроек», обеспечивающих при высоких спортивных нагрузках оптимальные межсистемные взаимодействия (фенотип успешного спортсмена).

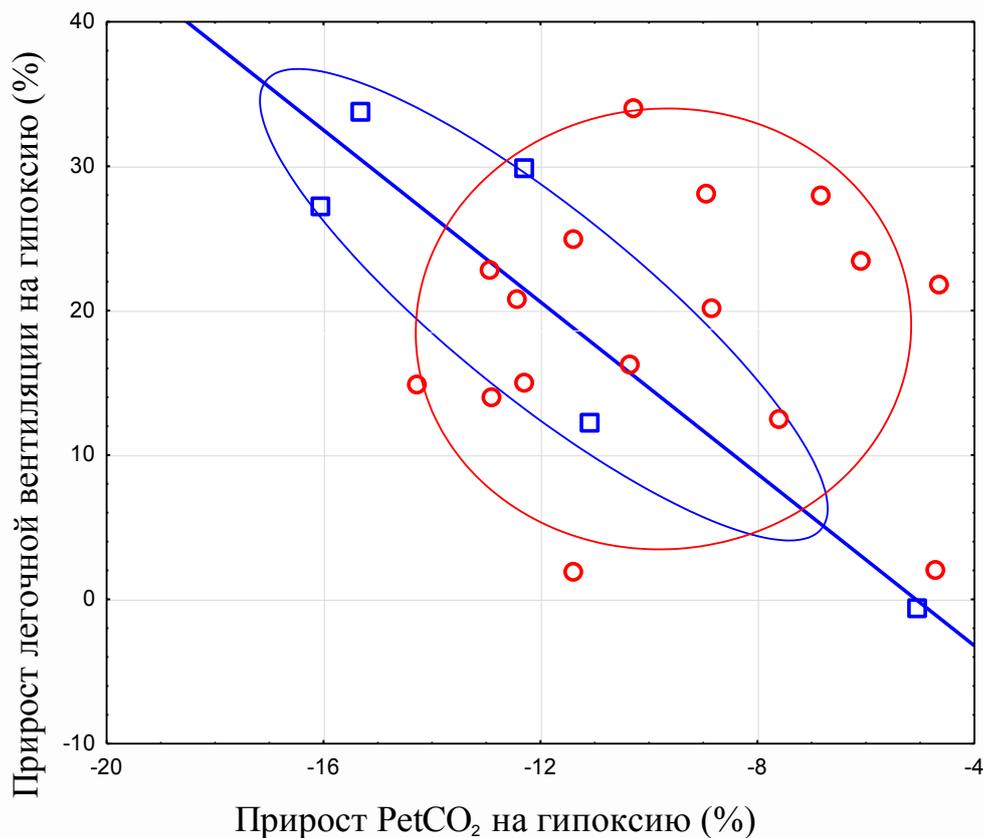


Рис. 2. Зависимость между индивидуальными приростами вентиляции (VEG) и приростом CO_2 в конечной порции выдыхаемого воздуха (PetCO_2) у спортсменов-бегунов при гипоксии. Для мастеров уравнение регрессии: (Прирост VEG на гипоксию) = $-15,1 - 2,98 \times$ (Прирост PetCO_2 на гипоксию), $r = -0,91$, $p < 0,03$; для разрядников: $r = 0,01$, $p > 0,95$. Эллипс охватывает 95 % точек. Обозначения: мастера спорта – квадратики, разрядники – кружки

Выводы:

1. Для спортсменов-пловцов характерно снижение ответных реакций сердца на гипоксию и меньшая чувствительность к изменениям парциального давления кислорода в альвеолярном газе. При этом у пловцов высокой спортивной квалификации происходит совершенствование механизмов межсистемной интеграции, что обеспечивает повышение «точности» физиологической настройки в изменениях вентиляторных и сердечных ответов на гипоксическое и гиперкапническое воздействие.

2. Для высококлассных спортсменов-легкоатлетов (бегунов на средние дистанции) различий в абсолютных значениях показателей кардиореспираторной системы в ответ на дыхание гипоксической смесью по сравне-

нию со спортсменами более низкой квалификации не наблюдается, но, так же как и у пловцов, отмечается совершенствование механизмов межсистемной интеграции – повышение «точности» настройки газообменной регуляции на внутреннюю гипоксическую гиперкапнию, проявляющееся в усилении тесноты обратной связи прироста легочной вентиляции и прироста давления CO_2 в артериальной крови.

3. Усиление межсистемной интеграции обеспечивает оптимальность хемореактивных ответов на гипоксические и гиперкапнические возмущения газового гомеостаза организма и отражает адаптивные настройки кардиореспираторной системы у спортсменов высокого класса при интенсивных аэробных нагрузках.

Литература

1. Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.В. Изменения газового состава крови и процессы свободнорадикального окисления липидов в миокарде при адаптации к физическим нагрузкам. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015; 101 (9): 1007–1012.
2. Бурых Э.А., Сороко С.И. Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию. Физиология человека. 2007; 33 (3): 63–74.
3. Ainslie P.N., Duffin J. Integration of cerebrovascular CO_2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement and interpretation. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 296: R1473–R1495.
4. Stewart J.M., Rivera E., Clarke D.A. Ventilatory baroreflex sensitivity in humans is not modulated by chemoreflex activation. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2011; 300: H1492.
5. Gilmartin G.S., Lynch M., Tamisier R., Weiss J.W. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2010; 299: H925.
6. Steinback C.D., Salzer D., Medeiros P.J. Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovascular, and sympathetic function. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2009; 296: R402.
7. Leissner K.B., Mahmood F.U. Physiology and pathophysiology at high altitude: considerations for the anesthesiologist. J. Anesth. 2009; 23: 543.
8. Wilson M.H., Edsell M.E., Davagnanam I. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia – an ultrasound and MRI study. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2011; 31 (10): 2019.
9. Shoemaker J.K., Vovk A., Cunningham D.A. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2002; 80: 1136–1143.
10. Guyenet P.G. Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors. Compr. Physiol. 2014; 4 (4): 1511–1562.
11. Пупырева Е.Д., Балыкин М.В. Механизмы кислородного обеспечения организма спортсменов в покое и при нагрузках максимальной мощности. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013; 1: 124–130.
12. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин. Физиология человека. 2015; 40 (2): 63–74.

INTERSYSTEM INTEGRATION AND CHEMORESPONSIVENESS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN ATHLETES ACCORDING TO THEIR SPORTS QUALIFICATION

N.V. Balioz, V.I. Baranov, Yu.V. Bobrova, V.E. Divert, S.G. Krivoshekoy

State Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk, Russia

e-mail: krivosch@physiol.ru

It is very important to understanding adaptive changes in the mechanisms of gas exchange regulation and oxygen supply of the organism, depending on sports mastery, to manage the training activity. The purpose of the paper is to study the peculiarities of adaptive reactions in cyclic sports athletes of different fitness levels in response to hypoxic and hypercapnic load.

Materials and Methods. Swimmers and track-athletes (only men), aged 18–23, high and medium levels of sports qualification, were examined. The cardiorespiratory parameters were registered by the ergospirometric system OxyconPro® (Erich Jaeger). Swimmers were subjected to: a) gradually increasing (from 20.9 to 10 % O₂) 25-minute hypoxia; b) smoothly increasing 25-minute hypercapnia (breathing into a confined space). Track-athletes experienced 10-minute acute (10 % O₂) hypoxia.

Results. It is typical that highly qualified swimmers demonstrate the reduction of heart response to hypoxia and less sensitivity to changes in the partial oxygen pressure in the alveolar gas. At the same time, high-qualified swimmers improve the mechanisms of inter-system integration, which provides an increase in the "accuracy" of physiological adjustment in changes in ventilator and cardiac responses to hypoxic and hypercapnic effects. For high-qualified track-athletes (middle-distance runners), there are no differences in absolute values of cardiorespiratory parameters in response to respiration with a hypoxic mixture in comparison with low-qualified athletes, but, like swimmers, they demonstrate perfection of inter-system integration mechanisms: adjustment of gas exchange regulation to internal hypoxic hypercapnia, manifested in increased pulmonary ventilation and CO₂ pressure in arterial blood.

Conclusion. Intensification of inter-system integration optimizes chemoreactive responses to hypoxic and hypercapnic perturbations of the body's gas homeostasis and reflects the "accuracy" of cardiorespiratory system adaptation in high-qualified athletes under intensive aerobic load.

Keywords: high-qualified athletes, chemoreactivity, hypoxia, hypercapnia, cardiorespiratory system.

References

1. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.V. Izmeneniya gazovogo sostava krovi i protsessy svobodno-radikal'nogo okisleniya lipidov v miokarde pri adaptatsii k fizicheskim nagruzkam [Changes in blood gas and free radical lipid oxidation in the myocardium during adaptation to physical stress]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015; 101 (9): 1007–1012 (in Russian).
2. Burykh E.A., Soroko S.I. Razlichiya v strategiyakh i vozmozhnostyakh adaptatsii cheloveka k gipoksi-cheskomu vozdeystviyu [Differences in the strategies and potentials of human adaptation to hypoxia]. *Fiziologiya cheloveka*. 2007; 33 (3): 63–74 (in Russian).
3. Ainslie P.N., Duffin J. Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement and interpretation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296: R1473–R1495.
4. Stewart J.M., Rivera E., Clarke D.A. Ventilatory baroreflex sensitivity in humans is not modulated by chemoreflex activation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2011; 300: H1492.
5. Gilmartin G.S., Lynch M., Tamisier R., Weiss J.W. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010; 299: H925.
6. Steinback C.D., Salzer D., Medeiros P.J. Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovag- al, and sympathetic function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296: R402.
7. Leissner K.B., Mahmood F.U. Physiology and pathophysiology at high altitude: considerations for the anesthesiologist. *J. Anesth.* 2009; 23: 543.
8. Wilson M.H., Edsell M.E., Davagnanam I. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia – an ultrasound and MRI study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011; 31 (10): 2019.

9. Shoemaker J.K., Vovk A., Cunningham D.A. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80: 1136–1143.
10. Guyenet P.G. Regulation of Breathing and Autonomic Outflows by Chemoreceptors. *Compr. Physiol.* 2014; 4 (4): 1511–1562.
11. Pupyreva E.D., Balykin M.V. Mekhanizmy kislorodnogo obespecheniya organizma sportsmenov v pokoe i pri nagruzkakh maksimal'noy moshchnosti [Mechanisms of oxygen supply of athletes at rest and under maximal loads]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2013; 1: 124–130 (in Russian).
12. Divert V.E., Krivoshchekov S.G., Vodyanitskiy S.N. Individual'no-tipologicheskaya otsenka reaktsiy kardiorespiratornoy sistemy na gipoksiyu i giperkapniyu u zdorovykh molodykh muzhchin [Individual and typological assessment of cardiorespiratory responses to hypoxia and hypercapnia in young healthy men]. *Fiziologiya cheloveka.* 2015; 40 (2): 63–74 (in Russian).

УДК 612.018

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17225

РОЛЬ ТЕСТОСТЕРОНА В ФОРМИРОВАНИИ АГРЕССИВНОСТИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ

М.С. Нечаева, О.И. Тюнина,
Е.В. Дорохов, М.А. Мерзликина, Е.А. Суворова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
г. Воронеж, Россия

e-mail: nechaevams@rambler.ru

Профессия врача и процесс обучения в вузе требуют, с одной стороны, проявления лидерских качеств, основой которых является агрессивность, а с другой – понимания, терпения и сострадания к своим будущим пациентам.

Цель работы – выявление степени агрессивности студентов медицинских вузов с разным уровнем тестостерона.

Материалы и методы. В качестве испытуемых были выбраны студенты ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Психологическое тестирование испытуемых проведено с помощью опросника для диагностики агрессивных и враждебных реакций А. Баса и А. Дарки, а также методики У.П. Ильина и П.А. Ковалева «Личностная агрессивность и конфликтность».

Содержание тестостерона в ротовой жидкости определяли с помощью конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа. Результаты учитывали спектрофотометрически.

Результаты. Среднегрупповые показатели исследуемых психологических аспектов, характеризующих агрессивное поведение испытуемых, имели средние значения, лишь негативная агрессивность была пониженной. Уровень тестостерона в исследуемой группе составил $7,23 \pm 0,26$ пг/мл. При этом было показано, что у испытуемых, обладающих средними показателями агрессивности, измеренной с помощью опросника А. Баса и А. Дарки, уровень тестостерона выше, чем у испытуемых с низкой агрессивностью. Испытуемые со средними показателями физической агрессии также имели более высокий уровень тестостерона, нежели студенты с низкой физической агрессией. Уровень тестостерона у лиц с высокой косвенной агрессией и позитивной агрессивностью, напротив, был ниже, чем у лиц с низкой позитивной агрессивностью и низкой и средней косвенной агрессией.

Выводы. Агрессия и физическая агрессия, обуславливающие агрессивное поведение, направленное на разрушение и физическое воздействие, были выше у лиц с более высоким уровнем тестостерона. Косвенная агрессия, не направленная на объект агрессии, и позитивная агрессия, не связанная с нанесением вреда и ущерба, у лиц с более высоким уровнем тестостерона были, напротив, ниже.

Ключевые слова: тестостерон, агрессия, студенты-медики.

Введение. В настоящее время тема агрессии является актуальным направлением исследований ученых из многих стран, что связано с ее неуклонным нарастанием в современном мире [1–12].

Под агрессией понимают любые намеренные действия, которые направлены на причинение ущерба другому человеку, группе людей или животному [13]. При этом необходимо отметить, что агрессия – это характеристика, определяющая качества, необходимые для активной жизни, такие как инициативность, настойчивость, лидерство, упорство в достижении цели, преодоления

трудностей и т.д. Отсутствие агрессии приводит к пассивности, ведомости, неуспешности. Чрезмерное развитие агрессии в свою очередь может принимать социально опасные формы, такие как асоциальное поведение, насилие, жестокое обращение и т.д. [14].

Таким образом, сама по себе агрессивность не является негативной чертой личности. Проблема заключается в степени выраженности агрессивности индивида.

Рядом авторов установлено, что ключевую роль в формировании агрессивного поведения играет уровень тестостерона. Было показано, что тестостерон способен активизи-

ровать подкорковые области мозга, связываемые рядом исследователей с агрессивным поведением человека [15].

Профессия врача и процесс обучения в вузе требуют, с одной стороны, проявления лидерских качеств, а с другой – понимания, терпения, сострадания к своим будущим пациентам.

Цель исследования. Выявление степени агрессивности студентов-медиков и роли тестостерона в ее формировании.

Материалы и методы. В качестве испытуемых выступали 40 студентов мужского пола второго курса Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко. Было проведено психологическое тестирование. С помощью опросника для диагностики агрессивных и враждебных реакций А. Баса и А. Дарки оценена агрессивность, враждебность, вербальная косвенная и физическая агрессия [16]. С помощью методики У.П. Ильина и П.А. Ковалева «Личностная агрессивность и конфликтность» оценена конфликтность, негативная и позитивная агрессивность [17].

Содержание тестостерона в ротовой жидкости студентов определяли с помощью конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа стандартным набором Testosterone-saliva Elisa (Diagnostics Biochem Canada, Канада). В работе были использованы меченый антиген (тестостерон, присутствующий в образцах и стандартах) и меченый биотинилированный антиген (конъюгат), которые во время инкубации конкурируют за ограниченное количество сайтов связывания антител, иммобилизованных в лунках микропланшета. В качестве субстрата для пероксидазы использовали стандартный раствор тетраметилбензидина и пероксид водорода, содержащийся в DMSO-буфере. Результаты учитывали спектрофотометрически ($\lambda=450$ нм) на вертикальном фотометре Multiscan FC C (Thermo Fisher Scientific, США).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью пакета статистических программ Stadia с использованием непараметрического критерия Ван-дер-Вардена.

Результаты и обсуждение. Анализ данных, полученных с помощью опросника для

диагностики агрессивных и враждебных реакций А. Баса и А. Дарки, показал, что в среднем агрессивность испытуемых, характеризующаяся наличием деструктивных тенденций в области межличностных отношений, составила $15,98 \pm 0,74$ балла. 57,5 % студентов обладали низкими показателями агрессивности ($12,7 \pm 0,5$ балла), 40 % – средними ($20,00 \pm 0,61$ балла), 2,5 % – высокими (27 баллов). Показатель враждебности, который трактуется как реакция, развивающая негативные чувства и негативные оценки людей и событий, в среднем по группе составил $8,53 \pm 0,44$ балла, причем 75 % студентов имели средние показатели враждебности ($7,30 \pm 0,34$ балла), а 25 % – высокие ($12,20 \pm 0,47$ балла). Студентов с низким уровнем враждебности отмечено не было. Физическая агрессия, характеризующая готовность использовать физическую силу против другого лица, в среднем составила $4,80 \pm 0,29$ балла, при этом 7,5 % испытуемых имели низкие показатели (1 балл), 60 % – средние ($4,25 \pm 0,20$ балла), 32,5 % – высокие ($6,69 \pm 0,24$ балла). Вербальная агрессия, отражающая выражение агрессии в словесной форме, в среднем по группе составила $6,65 \pm 0,42$ балла. 25 % студентов обладали низкими показателями данной характеристики ($3,20 \pm 0,39$ балла), 60 % – средними ($7,13 \pm 0,30$ балла), 15 % – высокими ($10,50 \pm 0,34$ балла). Косвенная агрессия, направленная на другое лицо окольным путем, составила $5,13 \pm 0,28$ балла. При этом 7,5 % студентов имели низкую косвенную агрессию (2 балла), 67,5 % – среднюю ($4,70 \pm 0,24$ балла), 25 % – высокую ($7,20 \pm 0,13$ балла).

По результатам тестирования студентов с помощью методики У.П. Ильина и П.А. Ковалева «Личностная агрессивность и конфликтность» было выявлено, что позитивная агрессивность, преследующая цели, не связанные с нанесением вреда и ущерба, в среднем по группе составила $4,76 \pm 0,19$ балла. При этом в исследуемой группе 32,5 % испытуемых обладали низкими показателями ($3,40 \pm 0,13$ балла), 50 % – средними ($5,00 \pm 0,12$ балла), 17,5 % – высокими ($6,64 \pm 0,09$ балла). Негативная агрессивность, направленная на причинение вреда другому человеку, в среднем составила

4,06±0,21 балла. 65 % испытуемых обладали низкими показателями этой характеристики (3,31±0,10 балла), 27,5 % – средними (4,91±0,13 балла), 7,5 % – высокими (7,50±0,58 балла). Конфликтность в среднем составила 5,28±0,16 балла. 12,5 % студентов показали низкие значения (3,70±0,22 балла), 70 % – средние (5,14±0,09 балла), 17,5 % – высокие (6,96±0,16 балла).

Уровень тестостерона в исследуемой группе в среднем составил 7,23±0,26 пг/мл.

При этом было показано, что у испытуемых, обладающих средними показателями агрессивности, измеренной с помощью опросника А. Баса и А. Дарки, уровень тестостерона выше (7,50±0,34 пг/мл), чем у испытуемых с низкой агрессивностью (6,96±0,30 пг/мл) ($p<0,05$). Испытуемые со средними показателями физической агрессии также имели более высокий уровень тестостерона (7,37±0,31 пг/мл), чем студенты с низкой физической агрессией (6,33±0,66 пг/мл) ($p<0,05$) (рис. 1).

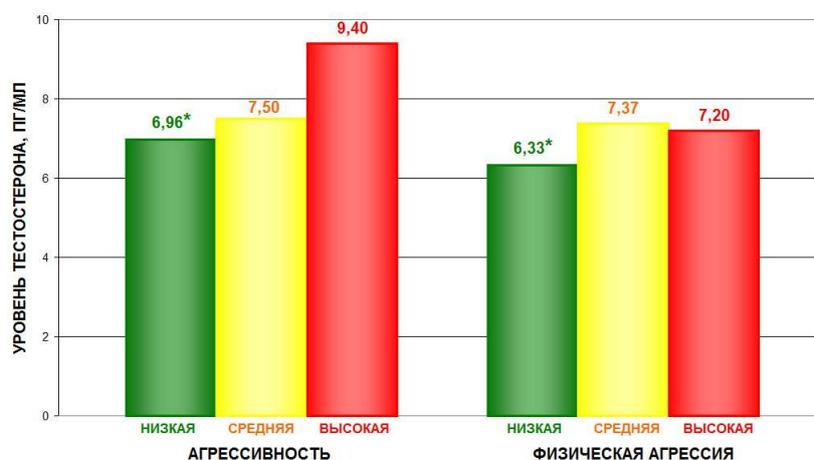


Рис. 1. Уровень тестостерона у лиц с разным уровнем агрессивности и физической агрессией (* – различия с уровнем тестостерона у лиц с высокими психологическими показателями достоверны ($p<0,05$))

Уровень тестостерона у лиц с высокой косвенной агрессией (6,29±0,45 пг/мл) и позитивной агрессивностью (6,58±0,53 пг/мл), напротив, был ниже, чем у лиц с низкой по-

зитивной агрессивностью (7,74±0,36 пг/мл) и низкой (7,94±0,58 пг/мл) и средней косвенной агрессией (7,51±0,34 пг/мл) ($p<0,05$) (рис. 2).

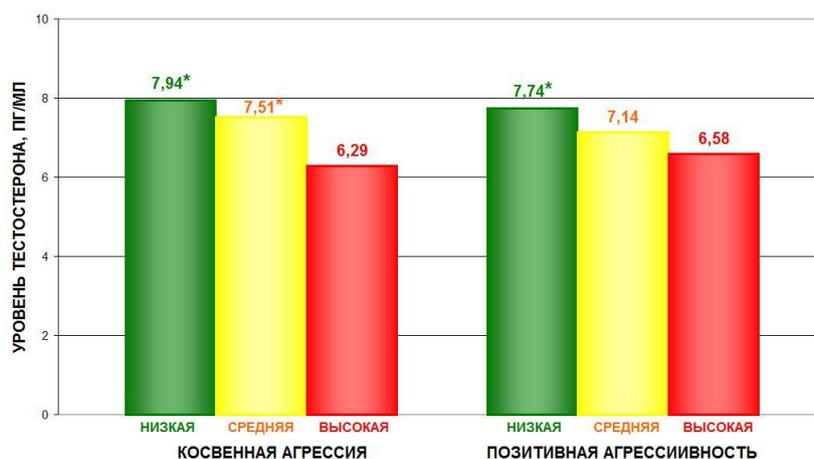


Рис. 2. Уровень тестостерона у лиц с разным уровнем косвенной агрессии и позитивной агрессивности (* – различия с уровнем тестостерона у лиц с высокими психологическими показателями достоверны ($p<0,05$))

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что среднегрупповые показатели исследуемых психологических характеристик, отражающих агрессивное поведение испытуемых, имели средние значения, лишь негативная агрессивность была пониженной. Агрессия и физическая агрессия, обуславливающие агрессивное поведение, направлен-

ное на разрушение и физическое воздействие, были выше у лиц с более высоким уровнем тестостерона. Косвенная агрессия, не направленная на объект агрессии, и позитивная агрессия, не связанная с нанесением вреда и ущерба, у лиц с более высоким уровнем тестостерона, напротив, были ниже.

Литература

1. *Lacourse E., Boivin M., Brendgen M., Petitclerc A., Girard A., Vitaro F., Paquin S., Ouellet-Morin I., Dionne G., Tremblay R.E.* A longitudinal twin study of physical aggression during early childhood: evidence for a developmentally dynamic genome. *Psychol. Med.* 2014; 44 (12): 2617–2627.
2. *Ficks C.A., Waldman I.D.* Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOAuVNTR. *Behav Genet.* 2014; 44 (5): 427–444
3. *Hygen B.W., Belsky J., Stenseng F., Lydersen S., Guzey I.C., Wichstrom L.* Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Developmental Psychology.* 2015; 51 (8): 1098–1104.
4. *Wang P., Niv S., Tuvblad C., Raine A.* The genetic and environmental overlap between aggressive and non-aggressive antisocial behavior in children and adolescents using the self-report delinquency interview (SR-DI). *J. Crim. Justice.* 2013; 41 (5): 277–284.
5. *Ziermans T., Dumontheil I., Roggeman C., Peyrard-Janvid M., Matsson H., Kere J., Klingberg T.* Working memory brain activity and capacity link MAOA polymorphism to aggressive behavior during development. Citation: *Transl. Psychiatry.* 2012; 2: 1038. DOI: 10.1038/tp.2012.7
6. *Butovskaya M.L., Vasilyev V.A., Lazebny O.E., Burkova V.N., Kulikov A.M., Mabulla A., Shibalev D.V., Ryskov A.P.* Aggression, digit ratio, and variation in the androgen receptor, serotonin transporter, and dopamine D4 receptor genes in African foragers: the Hadza. *Behavior Genetics.* 2012; 42 (4): 647–662
7. *Калаев В.Н., Артюхов В.Г., Нечаева М.С.* Влияние агрессивности и связанных с ней психологических характеристик на частоту ядерных нарушений буккальных эпителиоцитов спортсменов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103 (3): 327–347.
8. *Калаев В.Н., Нечаева М.С., Игнатова И.В., Литвинов А.С.* Влияние психоэмоционального состояния человека на стабильность его генетического аппарата. *Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова.* 18–22 сентября 2017. Воронеж; 2017: 1148–1150.
9. *Нечаева М.С.* Аномалии ядра в клетках буккального эпителия спортсменов-единоборцев с разным уровнем агрессивности, опосредованном генами серотонинергической системы: дис. ... канд. биол. наук. Астрахань; 2016. 24.
10. *Калаев В.Н., Нечаева М.С.* Изучение частоты клеток с аномалиями ядра в буккальном эпителии спортсменов в зависимости от места, занятого на спортивном соревновании. *Гигиена и санитария.* 2016; 95 (10): 992–997.
11. *Кудрявцева Н.Н., Маркель А.Л., Орлов Ю.Л.* Агрессивное поведение: генетико-физиологические механизмы. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2014; 18 (4/3): 1133–1154.
12. *Васильев В.А.* Молекулярная психогенетика: исследования девиантного агрессивного поведения человека. *Генетика.* 2011; 47 (9): 1157–1168.
13. *Бэрон Р., Ричардсон Д.* Агрессия. СПб.: Питер; 1998. 336.
14. *Романенко В.А.* Психофизиология агрессивности. Донецк: Изд-во ДонНУ; 2010. 142.
15. *Menelaos L. Vatrinos.* Testosterone and Aggressive Behavior in Man. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2012; 10 (3): 563–568
16. *Карелин А.А.* Психологические тесты. М.: ВЛАДОС; 2003; 2. 248.
17. *Ильин Е.П.* Психология индивидуальных различий. СПб.: Питер; 2004. 701.

TESTOSTERONE LEVEL AND AGGRESSION AMONG STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES

M.S. Nechaeva, O.I. Tyunina, E.V. Dorokhov, M.A. Merzlikina, E.A. Suvorova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

e-mail: nechaevams@rambler.ru

The profession of a doctor and the educative process in the university require, on the one hand, leadership qualities, based on aggressiveness, and, on the other hand, such qualities as understanding, patience and sympathy for the future patients.

The aim of the paper is to reveal the degree of aggressiveness in medical students with different testosterone levels.

Materials and Methods. The students of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko were the trial subjects for the experiment. Their psychological testing was carried out using the Bassa-Darkey questionnaire to diagnose aggressive and hostile reactions. The methodology suggested by U.P. Ilyin and P.A. Kovaleva "Personal aggressiveness and conflict" was also used.

The testosterone level in the oral fluid was determined by a competitive solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. The results were taken spectrophotometrically.

Results. The average group indicators of the psychological aspects under consideration, which characterized the aggressive behavior of the subjects, were of the average values; only negative aggressiveness was reduced. The testosterone level in the study group was 7.23 ± 0.26 pg/ml. It was found out, that subjects with average aggressiveness, measured according to the Bassa-Darkey questionnaire, had a higher testosterone level than those with low aggression. Subjects with average indices of physical aggression also had a higher testosterone level than those with low physical aggression. Instead, the testosterone level in individuals with high indirect aggression and positive aggressiveness was lower than in those with low positive aggressiveness and low/medium indirect aggression.

Conclusion. Hostility and physical aggression, causing aggressive behavior aimed at destruction and brute force, was higher in individuals with higher testosterone levels. Indirect aggression, not aimed at the object of aggression, and positive aggression, not associated with injury and harm, were lower among persons with a higher testosterone level.

Keywords: testosterone, aggression, medical students.

References

1. Lacourse E., Boivin M., Brendgen M., Petitclerc A., Girard A., Vitaro F., Paquin S., Ouellet-Morin I., Dionne G., Tremblay R.E. A longitudinal twin study of physical aggression during early childhood: evidence for a developmentally dynamic genome. *Psychol. Med.* 2014; 44 (12): 2617–2627.
2. Ficks C.A., Waldman I.D. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOAuVNTR. *Behav Genet.* 2014; 44 (5): 427–444
3. Hygen B.W., Belsky J., Stenseng F., Lydersen S., Guzey I.C., Wichstrom L. Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Developmental Psychology.* 2015; 51 (8): 1098–1104.
4. Wang P., Niv S., Tuvblad C., Raine A. The genetic and environmental overlap between aggressive and non-aggressive antisocial behavior in children and adolescents using the self-report delinquency interview (SR-DI). *J. Crim. Justice.* 2013; 41 (5): 277–284.
5. Ziermans T., Dumontheil I., Roggeman C., Peyrard-Janvid M., Matsson H., Kere J., Klingberg T. Working memory brain activity and capacity link MAOA polymorphism to aggressive behavior during development. *Citation: Transl. Psychiatry.* 2012; 2: 1038. DOI: 10.1038/tp.2012.7
6. Butovskaya M.L., Vasilyev V.A., Lazebny O.E., Burkova V.N., Kulikov A.M., Mabulla A., Shiba-lev D.V., Ryskov A.P. Aggression, digit ratio, and variation in the androgen receptor, serotonin transporter, and dopamine D4 receptor genes in African foragers: the Hadza. *Behavior Genetics.* 2012; 42 (4): 647–662.

7. Kalaev V.N., Artyukhov V.G., Nechaeva M.S. Vliyanie agressivnosti i svyazannykh s ney psikhologicheskikh kharakteristik na chastotu yadernykh narusheniy bukkal'nykh epiteliotsitov sportsmenov [Influence of aggression and associated psychological characteristics on the frequency of nuclear disturbances of buccal epitheliocytes of athletes]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2017; 103 (3): 327–347 (in Russian).
8. Kalaev V.N., Nechaeva M.S., Ignatova I.V., Litvinov A.S. Vliyanie psikhoemotsional'nogo sostoyaniya cheloveka na stabil'nost' ego geneticheskogo apparata [Influence of an individuals' psychoemotional state on the stability of their genetic apparatus]. *Materialy XXIII s"ezda Fiziologicheskogo obshchestva imeni I.P. Pavlova* [Proceedings of the 23rd Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov]. September 18–22, 2017. Voronezh; 2017: 1148–1150 (in Russian).
9. Nechaeva M.S. *Anomalii yadra v kletkakh bukkal'nogo epiteliya sportsmenov-edinobortsev s raznym urovnem agressivnosti, oposredovannom genami serotoninergicheskoy sistemy* [Nucleus anomalies in the cells of the buccal epithelium of combat athletes with different levels of aggression mediated by serotonergic system genes]: dis. ... kand. biol. nauk. Astrakhan'; 2016. 24 (in Russian).
10. Kalaev V.N., Nechaeva M.S. Izuchenie chastoty kletok s anomaliyami yadra v bukkal'nom epiteli sportsmenov v zavisimosti ot mesta, zanyatogo na sportivnom sorevnovanii [Number of buccal epithelium cells with nucleus anomalies in athletes and the competition placement]. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95 (10): 992–997 (in Russian).
11. Kudryavtseva N.N., Markel' A.L., Orlov Yu.L. Agressivnoe povedenie: genetiko-fiziologicheskie mekhanizmy [Aggressive behavior: genetic and physiological mechanisms]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2014; 18 (4/3): 1133–1154 (in Russian).
12. Vasil'ev V.A. Molekulyarnaya psikhogenetika: issledovaniya deviantnogo agressivnogo povedeniya cheloveka [Molecular psychogenetics: studies of deviant aggressive behavior in humans]. *Genetika*. 2011; 47 (9): 1157–1168 (in Russian).
13. Baron R., Richardson D. *Agressiya* [Aggression]. St. Petersburg: Piter; 1998. 336 (in Russian).
14. Romanenko V.A. *Psikhofiziologiya agressivnosti* [Psychophysiology of aggression]. Donetsk: Izd-vo DonNU; 2010. 142 (in Russian).
15. Menelaos L. Batrinos. Testosterone and Aggressive Behavior in Man. *Int. J. Endocrinol Metab*. 2012; 10 (3): 563–568.
16. Karelin A.A. *Psikhologicheskie testy* [Psychological tests]. Moscow: VLADOS; 2003; 2. 248 (in Russian).
17. Il'in E.P. *Psikhologiya individual'nykh razlichiy* [Psychology of individual differences]. St. Petersburg: Piter; 2004. 701 (in Russian).

УДК 611.341:546.226-092.9
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17226

МОРФОЛОГИЯ ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС-ADOLESCENTS ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СУЛЬФАТОМ КАДМИЯ

П.А. Елясин, С.В. Залавина, А.Н. Машак, А.П. Надеев, С.В. Айдагулова

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

e-mail: elyasin@ngs.ru

Накопление кадмия у детей является серьезной проблемой для жителей мегаполисов. Кадмий обладает канцерогенным, гонадотропным, эмбриотропным, мутагенным, нефротоксическим и генотоксическим действием. Состояние тонкой кишки как естественного биологического барьера отражает способность организма млекопитающего противостоять воздействию такого агрессивного экзотоксиканта, как кадмий.

Цель исследования – выявить морфологические изменения стенки тонкой кишки крыс-adolescents при хронической интоксикации сульфатом кадмия.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 4-недельных крысах-самцах adolescents Wistar, получавших раствор сульфата кадмия в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела в течение 21 сут. Исследовали стенку тонкой кишки. Окраска гематоксилин-эозином и азур-2-эозином. Методы исследования: световая микроскопия и морфометрия. Статистическая обработка проводилась с использованием SPSS® Software version 17.0: применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. Выявлено снижение толщины всех слоев стенки тонкой кишки. Уменьшилась глубина крипт, увеличилась толщина ворсинки. Увеличились высота и площадь всех клеток эпителиального пласта. Увеличение высоты и площади эпителиоцитов на фоне снижения площади ядра клетки свидетельствует в пользу ингибирования синтеза ДНК и активации цитоплазматических процессов в ответ на цитотоксическое действие ионов кадмия. Увеличение количества бокаловидных клеток можно рассматривать как усиление адаптационно-приспособительных механизмов организма.

Выводы. Хроническое воздействие сульфата кадмия на тонкую кишку крыс-adolescents приводит к снижению биологического барьера между внутренней и внешней средой; уменьшению репаративной возможности эпителия тонкой кишки; активации компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на сохранение целостности поверхности тонкой кишки.

Ключевые слова: тонкая кишка, сульфат кадмия, adolescents, морфометрия.

Введение. Кадмий – один из самых токсичных тяжелых металлов – отнесен ко второму классу опасности [1]. Как и большинство тяжелых металлов, кадмий обладает высокой кумулятивной способностью: период его полувыведения составляет 10–35 лет. Кадмий депонируется в основном в почках (30–60 %) и печени (20–25 %) [2]. Его воздействие связано с синтезом в организме белка металло-тионеина, который связывает и транспортирует ионы кадмия [3]. Избыток кадмия нарушает усвоение и обмен ряда микроэлементов: цинка, меди, селена, железа [4, 5]. Кадмий обладает канцерогенным [1], гонадотропным

[6], эмбриотропным [7], мутагенным и нефротоксическим действием [5]. В основе генотоксического действия кадмия лежат изменения интенсивности свободнорадикальных реакций, перекисного окисления липидов с нарушением репликации ДНК [1, 4, 8]. При поступлении через желудочно-кишечный тракт адсорбция кадмия в среднем составляет 5 %, при этом отмечено изменение состава кишечной флоры [9]. Состояние слизистой оболочки кишечника, через которую происходит всасывание компонентов содержимого кишки, но эпителий которой в свою очередь играет роль естественного биологического

барьера, отражает способность организма противостоять воздействию различных экотоксикантов, в т.ч. кадмия.

Одной из групп риска по накоплению кадмия в организме являются дети [10], в связи с чем изучение действия данного тяжелого металла на неполовозрелых экспериментальных животных крайне актуально.

Цель исследования. Выявить морфологические изменения стенки тонкой кишки крыс-adolescents при хронической интоксикации сульфатом кадмия.

Материалы и методы. Крысам-самцам adolescents Wistar (10 крыс массой 140–150 г), содержащимся в стандартных условиях вивария, в течение 21 сут *per os* с пищей вводили раствор $3\text{CdSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ – 0,5 мг/кг живого веса, что приводило к хронической интоксикации кадмием. Контрольная группа (10 крыс) получала корм без сульфата кадмия. Возраст экспериментальных животных (4 нед.), исходя из существующего соотношения продолжительности жизни крыс и человека, соответствует подростковому возрасту онтогенеза человека [11].

Работу с экспериментальными животными проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, и в соответствии с требованиями правил проведения работ с использованием экспериментальных животных [12].

Для гистологических исследований образцы тонкой кишки фиксировали в 10 % нейтральном формалине, проводили их обработку по общепринятой схеме для заливки в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 (C. Zeiss) с программным обеспечением BioVisionVersion 4.0.

При морфометрическом исследовании определяли общую толщину стенки и отдельных оболочек тонкой кишки; высоту и толщину ворсинок; глубину и толщину крипт; высоту, площадь энтероцитов и бокаловидных клеток и их ядер, а также их количество в одной ворсинке. Измерения проводили при увеличении в 100 и 630 раз.

Статистическую обработку полученных цифровых данных осуществляли с использо-

ванием статистического пакета SPSS 17.0. Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический метод Манна–Уитни. Также применяли метод вариационной статистики: вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m). При оценке статистических гипотез принимали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Количественная морфометрия показала, что в условиях хронического воздействия сульфата кадмия происходит уменьшение толщины всей стенки тонкой кишки за счет истончения ее оболочек. Толщина мышечной оболочки снижается на 37,35 % ($p=0,002$), слизистой оболочки – на 16,58 % ($p=0,023$) и подслизистой основы – на 42,67 % ($p=0,0162$). Основные результаты количественной морфометрии представлены в табл. 1.

Микроанатомические перестройки слизистой оболочки тонкой кишки нашли свое отражение в структурных изменениях ее основных морфофункциональных единиц, в частности в изменении пропорции «ворсинка-крипта». Происходит достоверное увеличение толщины ворсинки на 18,49 % за счет достоверного увеличения высоты бокаловидных клеток на 44,83 % и энтероцитов боковой поверхности ворсинки на 23,99 %.

Поступление кадмия вызывает достоверное уменьшение глубины кишечных крипт на 24,97 %. Исходя из того, что кишечные стволовые клетки находятся в основании кишечных крипт и отвечают за обновление эпителиальной выстилки кишечника для поддержания клеточного гомеостаза [13], можно заключить, что уменьшение глубины крипт является морфологическим признаком снижения регенеративной активности эпителия тонкой кишки.

Цитометрические исследования выявили увеличение высоты и площади эпителиоцитов на фоне снижения площади их ядер. Эти изменения свидетельствуют в пользу снижения функциональных способностей клеток эпителия тонкой кишки и, в частности, говорят о снижении их митотической и транскрипционной активности, что отражает ингибирующее влияние соли кадмия на основные метаболические процессы клетки в целом.

Таблица 1

Морфометрические показатели структур тонкой кишки у крыс-adolescent Wistar при хронической интоксикации кадмием (M±m)

Показатели	Контроль	Подопытная группа	p
Толщина мышечной оболочки, мкм	145,67±6,92	91,25±3,68	0,002
Толщина подслизистой основы, мкм	49,21±1,63	28,21±1,13	0,0162
Толщина слизистой оболочки, мкм	538,17±17,11	448,89±13,29	0,023
Высота ворсинки, мкм	267,21±9,91	253,36±8,06	0,174
Толщина ворсинки, мкм	71,46±3,08	84,68±3,84	0,005
Глубина крипты, мкм	203,19±6,11	152,44±5,53	0,001
Толщина крипты, мкм	35,97±1,72	35,44±1,23	0,65
Количество энтероцитов в ворсинке	76,5±4,42	68,18±3,48	0,97
Энтероциты апикальной части ворсинки			
Высота, мкм	22,89±0,66	21,43±1,12	0,052
Площадь, мкм ²	133,85±1,96	137,26±5,98	0,067
Площадь ядра, мкм ²	20,9±0,91	23,14±1,37	0,121
Энтероциты боковой поверхности ворсинки			
Высота, мкм	31,17±2,23	38,65±1,07	0,008
Площадь, мкм ²	168,17±8,29	206,85±8,38	0,041
Площадь ядра, мкм ²	33,91±1,08	25,31±1,67	0,01
Бокаловидные эпителиоциты			
Количество в ворсинке	9,1±0,69	13,18±0,81	0,013
Высота, мкм	30,89±1,21	35,52±1,63	0,016
Площадь, мкм ²	184,32±15,36	206,44±12,04	0,364
Площадь ядра, мкм ²	26,33±1,39	19,08±1,07	0,001

Статистически значимое увеличение количества бокаловидных клеток в ворсинке на 44,84 % свидетельствует об активации секреции муцина, являющегося основным компонентом слизи, покрывающей поверхность слизистой оболочки. Как известно, поддержание клеточного гомеостаза слизистой оболочки кишечника достигается скоординированными процессами пролиферации, дифференциации и замещения отмирающего эпителия с целью разграничения антигенного содержимого просвета кишки от иммунной системы организма.

Нарушения в этом барьере способствуют развитию желудочно-кишечных патологий – от воспалительных заболеваний кишечника до онкологических изменений [14].

Выявленное нами увеличение числа терминально дифференцированных слизьпродуцирующих бокаловидных клеток можно рассматривать как усиление местных адаптационно-приспособительных механизмов, снижающих возможность контакта и поступления в организм сульфата кадмия через слизистую оболочку тонкой кишки.

Заключение. Таким образом, хроническое воздействие сульфата кадмия на тонкую кишку молодых крыс приводит к следующим изменениям: 1) перестраивается стенка тонкой кишки в целом, что находит отражение в изменении толщины всех исследованных оболочек органа; 2) на уровне слизистой оболочки происходит пространственная перестройка морфофункциональной единицы «ворсинка-крипта», что проявляется в изменении длины и толщины ворсинок, а также глубины крипт; 3) в эпителиальной выстилке изменяются пропорции в соотношении популяций бокаловидных клеток и каемчатых энтероцитов; 4) на субклеточном уровне изменяются показатели ядерно-цитоплазматичес-

кого соотношения в исследованных субпопуляциях эпителиоцитов. Выявленные гистоморфологические изменения при хроническом поступлении с пищей соли кадмия, по нашему мнению, свидетельствуют о снижении защитных свойств кишечного биологического барьера из-за истончения всех оболочек стенки, что сочетается с уменьшением репаративного резерва эпителиального пласта. В ответ на это активируются компенсаторно-приспособительные реакции, направленные на сохранение целостности эпителия слизистой оболочки тонкой кишки, путем увеличения выработки слизистого компонента кишечного сока.

Литература

1. Дзугоева Ф.С., Можяева И.В., Дзугоев С.Г., Маргиева О.И., Отиев М.А., Тедтоева А.И., Карчаидзе Н.М. Механизмы токсичности тяжелых цветных металлов в эксперименте и клинике. Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. 2015; 10 (4): 117–120.
2. Huo J., Dong A., Yan J., Wang L., Ma C., Lee S. Cadmium toxicokinetics in the freshwater turtle, *Chinemys reevesii*. *Chemosphere*. 2017; 182: 392–398.
3. Hispard F., de Vaufleury A., Martin H., Devaux S., Cosson R.P., Scheifler R., Richert L., Berthelot A., Badot P.M. Effects of subchronic digestive exposure to organic or inorganic cadmium on biomarkers in rat tissues. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2008; 70 (3): 490–498.
4. Lynch S.J., Horgan K.A., White B., Walls D. Selenium source impacts protection of porcine jejunal epithelial cells from cadmium-induced DNA damage, with maximum protection exhibited with yeast-derived selenium compounds. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017; 176 (2): 311–320.
5. Min K.S., Sano E., Ueda H., Sakazaki F., Yamada K., Takano M., Tanaka K. Dietary deficiency of calcium and/or iron, an age-related risk factor for renal accumulation of cadmium in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2015; 38 (10): 1557–1563.
6. Höfer N., Diel P., Wittsiepe J., Wilhelm M., Kluxen F.M., Degen G.H. Investigations on the estrogenic activity of the metallo-hormone cadmium in the rat intestine. *Arch. Toxicol.* 2010; 84 (7): 541–552.
7. Chan W.H., Shiao N.H. Cytotoxic effect of CdSe quantum dots on mouse embryonic development. *Acta Pharmacol. Sin.* 2008; 29 (2): 259–266.
8. Maciak S., Włostowski T., Salińska A., Bonda-Ostaszewska E. Tissue cadmium accumulation is associated with basal metabolic rate in mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 144 (1–3): 944–950.
9. Fazeli M., Hassanzadeh P., Alaei S. Cadmium chloride exhibits a profound toxic effect on bacterial microflora of the mice gastrointestinal tract. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30 (2): 152–159.
10. Залавина С.В., Скальный А.В., Ефимов С.В., Скальная М.Г. Многоэлементный портрет жителей Новосибирска в условиях накопления кадмия. *Микроэлементы в медицине*. 2008; 9 (1–2): 70.
11. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008; 22 (4): 125–126.
12. Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. 944.
13. Stieler Stewart A., Freund J.M., Bliklager A.T., Gonzalez L.M. Intestinal stem cell isolation and culture in a porcine model of segmental small intestinal ischemia. *J. Vis. Exp.* 2018; 18 (135).
14. Mentrup H.L., Hartman A., Thames E.L., Basheer W.A., Matesic L.E. The ubiquitin ligase ITC1 coordinates small intestinal epithelial homeostasis by modulating cell proliferation, differentiation, and migration. *Differentiation*. 2018; 99: 51–61.

SMALL INTESTINE MORPHOLOGY OF RATS-ADOLESCENTS WITH CHRONIC CADMIUM SULFATE INTOXICATION

P.A. Elyasin, S.V. Zalavina, A.N. Mashak, A.P. Nadeev, S.V. Aydagulova

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

e-mail: elyasin@ngs.ru

Cadmium accumulation in children is a serious problem for residents of cosmopolitan cities. Cadmium has carcinogenic, gonadotropic, embryotropic, mutagenic, nephrotoxic and genotoxic effects. Small intestine as a natural biological barrier reflects the ability of the mammals to resist the effects of such an aggressive exotoxigenic as cadmium.

The aim of the study is to reveal morphological changes in the wall of the small intestine in rats-adolescents with chronic cadmium sulfate intoxication.

Materials and Methods. The experiment was carried out on 4-week Wistar males-adolescents that were administered cadmium sulfate solution 0.5 mg/kg daily for 21 days. Then, the authors examined the wall of the small intestine. It was stained with hematoxylin-eosin and azur-2-eosin. They used such methods of investigation as light microscopy and morphometry. SPSS® software version 17.0 was used for statistical data processing, as well as nonparametric Mann-Whitney U-test.

Results. The authors found out the decrease in thickness of all layers of the small intestine wall. The crypt depth also decreased, while the villus thickness increased. The height and surface of all epithelial layer cells increased. The increase of epitheliocyte height and space, together with the decrease of the nucleus space, proves that DNA synthesis inhibits and cytoplasmic processes become more active in response to the cytotoxic effect of cadmium ions. The increase in the number of goblet cells can be considered as an enhancement of adaptive body mechanisms.

Conclusion. The chronic influence of cadmium sulfate on the small intestine of rats-adolescents results in a decrease in the biological barrier between the internal and external environment; reduction of the small intestine epithelium reparative capacity; activation of compensatory-adaptive reactions aimed at maintaining the integrity of the small intestine.

Keywords: small intestine, cadmium sulfate, adolescents, morphometry.

References

1. Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Dzugkoev S.G., Margieva O.I., Otiev M.A., Tedtoeva A.I., Karchaidze N.M. Mekhanizmy toksichnosti tyazhelykh tsvetnykh metallov v eksperimente i klinike [Mechanisms of toxicity of heavy nonferrous metals in experiment and clinic]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennoy mire*. 2015; 10 (4): 117–120 (in Russian).
2. Huo J., Dong A., Yan J., Wang L., Ma C., Lee S. Cadmium toxicokinetics in the freshwater turtle, *Chinemys reevesii*. *Chemosphere*. 2017; 182: 392–398.
3. Hispard F., de Vauflery A., Martin H., Devaux S., Cosson R.P., Scheifler R., Richert L., Berthelot A., Badot P.M. Effects of subchronic digestive exposure to organic or inorganic cadmium on biomarkers in rat tissues. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2008; 70 (3): 490–498.
4. Lynch S.J., Horgan K.A., White B., Walls D. Selenium source impacts protection of porcine jejunal epithelial cells from cadmium-induced DNA damage, with maximum protection exhibited with yeast-derived selenium compounds. *Biol. Trace Elem. Res.* 2017; 176 (2): 311–320.
5. Min K.S., Sano E., Ueda H., Sakazaki F., Yamada K., Takano M., Tanaka K. Dietary deficiency of calcium and/or iron, an age-related risk factor for renal accumulation of cadmium in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2015; 38 (10): 1557–1563.
6. Höfer N., Diel P., Wittsiepe J., Wilhelm M., Kluxen F.M., Degen G.H. Investigations on the estrogenic activity of the metalloestrogen cadmium in the rat intestine. *Arch. Toxicol.* 2010; 84 (7): 541–552.
7. Chan W.H., Shiao N.H. Cytotoxic effect of CdSe quantum dots on mouse embryonic development. *Acta Pharmacol. Sin.* 2008; 29 (2): 259–266.
8. Maciak S., Włostowski T., Salińska A., Bonda-Ostaszewska E. Tissue cadmium accumulation is associated with basal metabolic rate in mice. *Biol. Trace Elem. Res.* 2011; 144 (1–3): 944–950.
9. Fazeli M., Hassanzadeh P., Alaei S. Cadmium chloride exhibits a profound toxic effect on bacterial microflora of the mice gastrointestinal tract. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30 (2): 152–159.

10. Zalavina S.V., Skal'nyy A.V., Efimov S.V., Skal'naya M.G. Mnogoelementnyy portret zHITEley Novosibirskaya v usloviyakh nakopleniya kadmiya [Multi-element status of Novosibirsk inhabitants in response to cadmium accumulation]. *Mikroelementy v meditsine*. 2008; 9 (1–2): 70 (in Russian).
11. Gelashvili O.A. Variant periodizatsii biologicheski skhodnykh stadiy ontogeneza cheloveka i krysy [Periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2008; 22 (4): 125–126 (in Russian).
12. Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' 1* [Guide to preclinical drug research. Part 1]. Moscow: Grif i K; 2012. 944 (in Russian).
13. Stieler Stewart A., Freund J.M., Bliklager A.T., Gonzalez L.M. Intestinal stem cell isolation and culture in a porcine model of segmental small intestinal ischemia. *J. Vis. Exp.* 2018; 18 (135).
14. Mentrup H.L., Hartman A., Thames E.L., Basheer W.A., Matesic L.E. The ubiquitin ligase ITCH coordinates small intestinal epithelial homeostasis by modulating cell proliferation, differentiation, and migration. *Differentiation*. 2018; 99: 51–61.

УДК 574/577

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17227

РАЗРАБОТКА И СИНТЕЗ ПЕПТИДА, ТРОПНОГО К ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОМУ ПОВЕРХНОСТНОМУ АНТИГЕНУ*

Д.А. Лямина, Е.В. Юрова, А.В. Хохлова,
Е.В. Расторгуева, Е.А. Белобородов, О.В. Толочманова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: daryaantonovna@yandex.ru

Рак предстательной железы является наиболее часто диагностируемым раком у мужчин и второй ведущей причиной смертности от рака у мужчин старше 50 лет. Экспрессия простатического специфического мембранного антигена в эпителиальных клетках предстательной железы непосредственно лежит в основе развития опухоли простаты in vivo. Использование позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной терапии в диагностике и лечении рака простаты является очень перспективным. Таким образом, создание радиофармацевтических препаратов на основе пептидов, тропных к ПСМА, является наиболее актуальным.

Цель. Подбор пептида, обладающего тропностью к простат-специфическому поверхностному антигену, и хелатора, отвечающего критериям стабильности.

Материалы и методы. В работе использовалась клеточная линия аденокарциномы предстательной железы LNCaP. Синтез пептидов осуществлялся на пептидном синтезаторе IntavisRSi. Для изучения свойств пептида проводились NAALADase-анализ, молекулярный докинг и определение значений IC50 к клеткам клеточной линии LNCaP.

Результаты. Значения IC50 для определения аффинности связывания вычислялись для каждого хелатора, связанного с изучаемым пептидом. Значение IC50 при конъюгации пептида с хелатором DOTA равно 2,46 нМ. При связывании пептида с клетками клеточной линии LNCaP значение IC50 достигает 36 нМ. Молекулярный докинг показал, что пептид взаимодействует с активным центром молекулы простат-специфического мембранного антигена DockingScore 4,176. Выводы. В результате экспериментов было выявлено, что наибольшей способностью к связыванию друг с другом обладают пептид «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» и хелатор DOTA. Продемонстрировано, что изучаемый пептид имеет высокое сродство с раковыми клетками линии рака предстательной железы LNCaP.

Ключевые слова: пептид, предстательная железа, радиофармацевтический препарат, ПСМА, ПСА.

Введение. Несмотря на огромный прогресс, достигнутый в последние годы в онкологии, рак предстательной железы по-прежнему представляет собой основную причину смертности у мужчин. За последние 10 лет рак предстательной железы стал второй ведущей причиной смерти от рака у мужчин [1, 2].

В настоящее время создание новых типов противоопухолевых и диагностических препаратов на основе лигандов – природных и

искусственных пептидов, способных селективно связываться с раковыми клетками, является одним из активно развивающихся направлений в современной медицине [3]. Поиск и получение таких органо- и тканеспецифических пептидов проводят с использованием комбинаторных пептидных библиотек или матричных пептидных технологий. Ключевым моментом этих технологий отбора является способность получать высокоспецифичные пептиды-лиганды к определенной мишени при отсутствии информации об этой мишени. Данный метод позволяет проводить селекцию опухоль-адресованных пептидов как in vitro на культурах раковых клеток, так

* Работа выполнена при поддержке конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК»), грант № 9522ГУ/2015.

и *in vivo* на опухолевых моделях. Такие пептиды обладают высокими коэффициентами проникновения в опухоль, низкой иммуногенностью, высокой аффинностью к мишени, относительной стабильностью и являются удобными объектами для конъюгирования с другими веществами разной химической природы, в т.ч. с радиоактивными изотопами. Таким образом, использование пептидов в диагностических радиофармпрепаратах (РФП) является современным и оправданным подходом [4].

В настоящее время диагностические РФП состоят из бифункционального комплексообразователя, к которому посредством координационных связей прикрепляется радиоизотоп, а посредством ковалентной связи – пептид, выступающий в качестве лиганда. В нашем случае в аналогичных диагностических РФП используется пептид-лиганд к простатическому специфическому мембранному антигену. Однако недостатком ныне существующих диагностических РФП является то, что пока не найдены поверхностные белковые молекулы, экспрессирующиеся только на поверхности раковых клеток. Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА) экспрессируется как на поверхности нормальных клеток, так и на поверхности раковых клеток [5]. ПСМА в ряде случаев вообще может не появляться на поверхности клеток рака простаты или может находиться внутри них. Диагностическая ценность ПСМА связана с тем, что они появляются на поверхности нормальных клеток в меньших количествах [6, 7]. Потенциал совершенствования диагностических РФП заключается в использовании пептидов-лигандов, тропных к разным рецепторам, экспрессирующимся на поверхности раковых клеток.

Цель исследования. Подбор пептида, обладающего тропностью к простат-специфическому поверхностному антигену, и хелатора, отвечающего критериям стабильности.

Материалы и методы. В работе использовалась клеточная линия аденокарциномы предстательной железы LNCaP. Синтез пептидов осуществлялся на пептидном синтезаторе ResPep SL (Intavis, Германия) в соответствии с протоколами производителя.

NAALADase-анализ. Рекомбинантный человеческий ПСМА разводили до 0,4 мкг/мл в буфере для анализа (50 мМ HEPES, 0,1 М NaCl, pH 7,5). Субстрат разбавляли до концентрации 40 мкМ в буфере для анализа. Немеченные соединения были разведены в объеме 30 мкл с концентрацией от 0 до 1000 нМ в аналитическом буфере. Затем 60 мкл раствора ПСМА и 30 мкл раствора субстрата были добавлены в каждую тестируемую смесь. Далее проводили инкубацию при 37 °С в течение одного часа, а затем реакцию останавливали путем нагревания до 95 °С в течение 15 мин. 120 мкл 15 мМ раствора ортофталальдегида (ОРА) в ОРА-буфере (0,2 М NaOH, 0,1 % β-меркаптоэтанола) добавляли в каждую пробирку и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. 100 мкл реакционной смеси помещали в планшет и измеряли флуориметром длину волны излучения 330 нм и длину волны эмиссии 450 нм. Каждое соединение было измерено по меньшей мере три раза.

Определение значений IC50 к клеткам клеточной линии LNCaP. Планшеты с клетками инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре в 100 мкл натрий-фосфатного буфера (PBS) с 1 % бычьего сывороточного альбумина (БСА) на лунку. После удаления питательной среды с PBS и БСА к клеткам клеточной линии LNCaP в концентрации 10⁵ добавляли по 50 мкл среды DMEM/F12 («Панэко», Россия). Различные концентрации немеченого соединения в 300 мкл DMEM/F12 смешивали с 3 мкл 150 нМ раствора 125I-MIP-1095 в DMEM/F12. Добавляли 50 мкл полученного раствора в каждую лунку. В итоге каждая лунка содержала радиоактивно меченный лиганд в концентрации 0,75 нМ и конкурентный немеченый лиганд в концентрации, упомянутой выше. Затем планшет инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре с перемешиванием. После инкубации клетки отмывали 2 ч с 100 мкл охлажденного на льду PBS и 1 ч с 200 мкл холодного PBS. Затем фильтры были собраны, и производилось измерение радиоактивности с помощью гамма-счетчика. Каждая лунка была измерена в течение 5 мин. Значение связывания пептида рассчитывали с помощью уравнения Ченга–Пруссова [8].

Было изучено связывание пептида с хелаторами DOTA, NOTA, DTPA, CHX-A-DTPA, PCTA, DO3A, NODAGA, CIM (Sigma-Aldrich, США). Хелаторы были связаны с линкером путем твердофазного синтеза. ПСМА в сочетании со смолой был деблокирован с использованием 20 % пиперидина в ДМФ. В зависимости от реакционной способности вещества от 2 до 4 эквивалентов хелатора, NATU и 10 эквивалентов DIPEA, растворенного в 500 мкл ДМФ, были смешаны и проинкубированы в течение 16 ч. Эксперимент контролировали методом ВЭЖХ на хроматографе NGC-Chromatography System (Bio-Rad, США). Затем пептид отсоединяли от смолы с помощью смеси, которая содержала 95 % трифторуксусной кислоты, 2,5 % воды и 2,5 % триизопропилсилана.

Все эксперименты и определения параметров были выполнены с 3-кратным повторением. Результаты выражали как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки статистической значимости различий применяли t-критерий Стьюдента для парных переменных. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе экспериментов были изучены способность связывания пептида с хелатором и стабильность комплекса «пептид-хелатор». В лабораторных условиях значение IC_{50} определяли путем связывания очищенного хелатора с синтезированными пептидами. Была определена аффинность соединений с синтезированными пептидами в ингибирующей концентрации 50 %, т.е. значения IC_{50} . Данный показатель варьировался от 0,95 до 2,6 нМ.

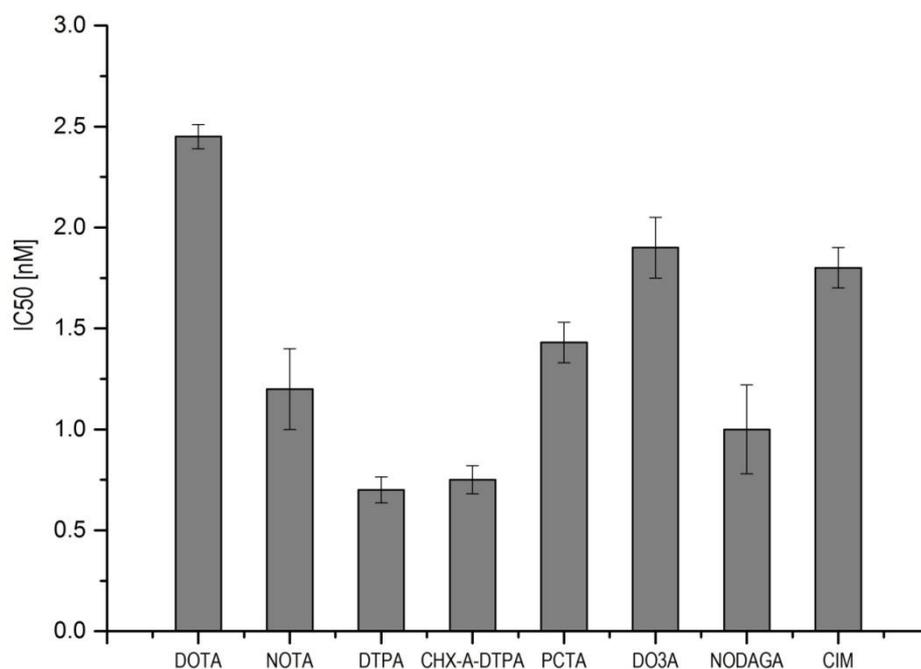


Рис. 1. Значения IC_{50} при связывании пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей», тропного к ПСМА, с различными хелаторами

На рис. 1 представлены данные, отражающие эффективность связывания пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей», тропного к ПСМА, с хелаторами DOTA, NOTA, DTPA, CHX-A-DTPA, PCTA, DO3A, NODAGA, CIM. Из диаграммы видно, что наиболее активная конъюгация

наблюдалась между пептидом «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» и хелаторами DOTA и DO3A, значения IC_{50} равны 2,46 и 1,9 нМ соответственно. Наилучшие результаты конъюгации получены для пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» и хелатора DOTA.

Далее был проведен анализ связывания комплекса «пептид-хелатор» с раковыми клетками предстательной железы. В эксперименте использовалась клеточная линия

аденокарциномы предстательной железы LNCaP. Определялась величина IC₅₀ при связывании комплекса «пептид-хелатор» с клетками клеточной линии LNCaP.

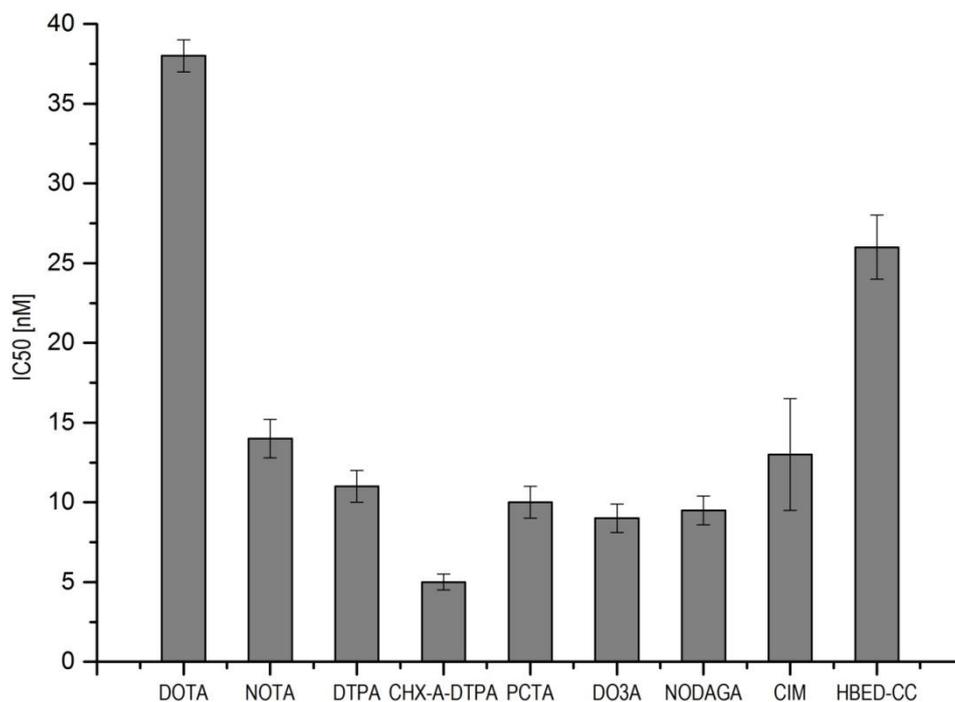


Рис. 2. Значения IC₅₀ при связывании пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей», тропного к ПСМА, с раковыми клетками клеточной линии LNCaP

На рис. 2 представлены данные, отражающие значения IC₅₀ при связывании пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» с клетками клеточной линии LNCaP. Наиболее стабильное соединение наблюдалось у пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» с хелатором DOTA. Значения IC₅₀ в данном эксперименте достигали 36 нМ.

В результате данного эксперимента было показано, что наиболее эффективно с мембранами раковых клеток предстательной железы связывается пептид «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей», тропный к ПСМА, с хелатором DOTA.

На рис. 3 представлена компьютерная модель внеклеточного домена ПСМА. Как видно, белок ПСМА имеет сложную структуру с центральным расположением активного

центра, в котором происходит гидролиз субстратов. ПСМА представляет собой фермент глутаматкарбоксипептидазу 2 (GCP2). GCP2 катализирует гидролиз N-ацетиласпартил-глутамата до глутамата и N-ацетиласпартата, а также участвует в метаболизме фолатов. Для выяснения механизмов связывания пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» с внеклеточным доменом простат-специфического мембранного антигена нами были проведены эксперименты по оценке взаимодействия пептида и ПСМА. Молекулярный докинг выполнялся с использованием электронного ресурса BSP-SLIM [9]. Как видно из рис. 4, пептид «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» взаимодействует с активным центром молекулы простат-специфического мембранного антигена DockingScore 4,176.

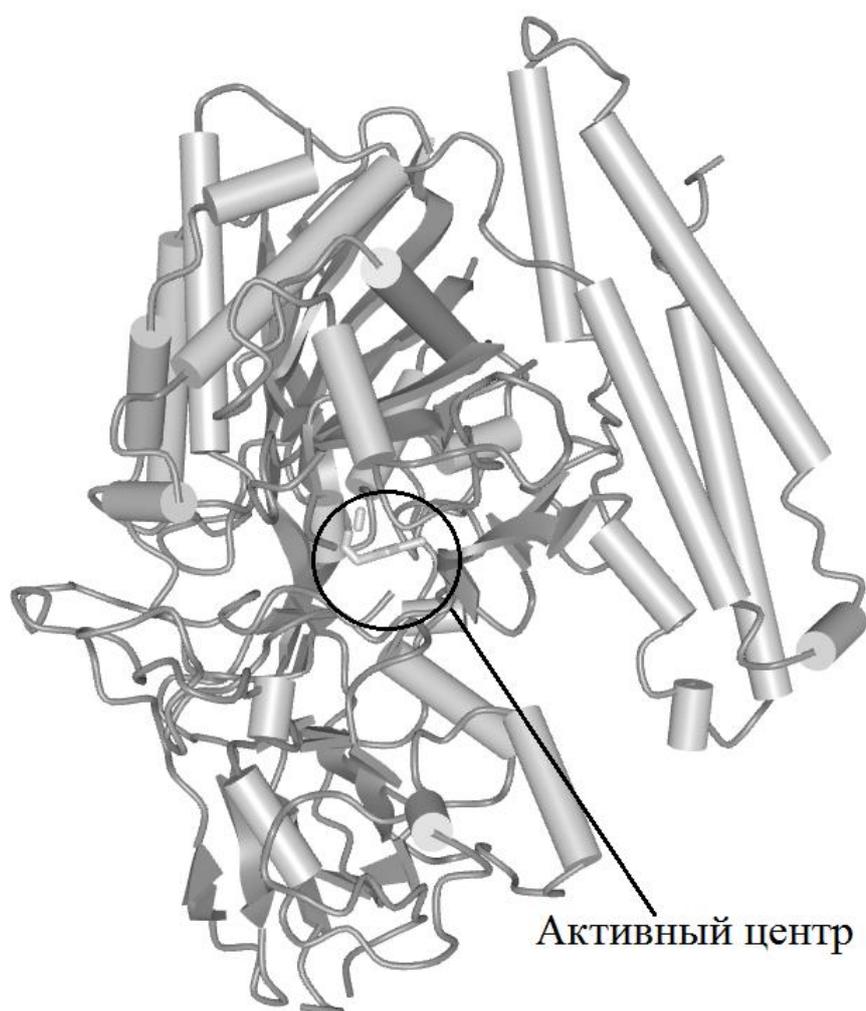


Рис. 3. Компьютерная модель внеклеточного домена ПСМА

Заключение. В ходе выполнения работы был подобран и синтезирован пептид и хелатор к данному пептиду. Синтез пептида проводился на пептидном синтезаторе ResPer SL. На основе методики определения значений IC_{50} был проведен анализ конъюгации хелаторов DOTA, NOTA, DTPA, CNX-A-DTPA, PCTA, DOZA, NODAGA, CIM с выбранным пептидом. В результате эксперимента на основе полученных данных был сделан вывод о том, что наибольшей способностью к связыванию друг с другом обладают пептид «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» и хелатор DOTA.

Для проверки эффективности связывания пептида с простат-специфическим поверхностным антигеном были использованы клетки

аденокарциномы предстательной железы клеточной линии LNCaP. В ходе исследования было показано, что наилучшим связыванием с простат-специфическим поверхностным антигеном обладает комплекс «пептид «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей»-DOTA».

Для изучения стабильности комплекса «пептид-DOTA» был проведен молекулярный докинг с использованием программного обеспечения BSP-SLIM. Таким образом, экспериментальные исследования продемонстрировали, что наиболее высокое сродство с раковыми клетками линии рака простаты LNCaP имеет пептид «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей».



Рис. 4. Графическая модель молекулярного докинга пептида «Глу-Вал-Про-Арг-Лей-Сер-Лей-Лей-Ала-Вал-Фен-Лей» и ПСМА

Литература

1. Michael M. Shen, Cory Abate-Shen. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev.* 2010; 24 (18): 1967–2000. DOI: 10.1101/gad.1965810.
2. Shuai Gao, Chen-Lin Hsieh, Meenakshi Bhansali, Archana Kannan, Lirim Shemshedini. A Peptide against Soluble Guanylyl Cyclase $\alpha 1$: A New Approach to Treating Prostate Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64189. DOI: 10.1371/journal.pone.0064189.
3. Jintang He, Xuefei Sun, Tujin Shi, Athena A. Schepmoes, Thomas L. Fillmore, Vladislav A. Petyuk, Fang Xie, Rui Zhao, Marina A. Gritsenko, Feng Yang, Naoki Kitabayashi, Sung-Suk Chae, Mark A. Rubin, Javed Siddiqui, John T. Wei, Arul M. Chinnaiyan, Wei-Jun Qian, Richard D. Smith, Jacob Kagan, Sudhir Srivastava, Karin D. Rodland, Tao Liu, David G. Camp. Antibody-independent targeted quantification of TMPRSS2-ERG fusion protein products in prostate cancer. *Mol. Oncol.* 2014; 8 (7): 1169–1180. DOI: 10.1016/j.molonc.2014.02.004.
4. Yu-Feng Xiao, Meng-Meng Jie, Bo-Sheng Li, Chang-Jiang Hu, RuiXie, Bo Tang, Shi-Ming Yang. Peptide-Based Treatment: A Promising Cancer Therapy. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 761820. DOI: 10.1155/2015/761820.
5. Aaron M. LeBeau, Maya Kostova, Charles S. Craik, Samuel R. Denmeade. Prostate-specific antigen: an overlooked candidate for the targeted treatment and selective imaging of prostate cancer. *Biol. Chem.* 2010; 391 (4): 333–343. DOI: 10.1515/BC.2010.044.
6. Ákos Végvári, Karin Sjödin, Melinda Rezeli, Johan Malm, Hans Lilja, Thomas Laurell, György Marko-Varga. Identification of a Novel Proteoform of Prostate Specific Antigen (SNP-L132I) in Clinical Samples by Multiple Reaction Monitoring. *Mol. Cell Proteomics.* 2013; 12 (10): 2761–2773. DOI: 10.1074/mcp.M113.028365.

7. Aaron M. LeBeau¹, Samuel R. Denmeade. Protease-Activated Pore-Forming Peptides for the Treatment and Imaging of Prostate Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (3): 659–668. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0744.
8. Matej Janeček, Maxim Rossmann, Pooja Sharma, Amy Emery, David J. Huggins, Simon R. Stockwell, Jamie E. Stokes, Yaw S. Tan, Estrella Guarino Almeida, Bryn Hardwick, Ana J. Narvaez, Marko Hyvönen, David R. Spring, Grahame J. McKenzie, Ashok R. Venkitaramana. Allosteric Modulation of AURKA Kinase Activity by a Small-Molecule Inhibitor of Its Protein-Protein Interaction with TPX2. *Scientific Reports.* 2016; 6: 28528. DOI: 10.1038/srep28528.
9. Hui Sun Lee, Yang Zhang. BSP-SLIM: A blind low-resolution ligand-protein docking approach using theoretically predicted protein structures. *Proteins.* 2012; 80: 93–110. DOI: 10.1002/prot.23165.

DEVELOPMENT AND SYNTHESIS OF PEPTIDE WITH TROPISM TO PROSTATE-SPECIFIC SURFACE ANTIGEN

D.A. Lyamina, E.V. Yurova, A.V. Khokhlova,
E.V. Rastorgueva, E.A. Beloborodov, O.V. Tolochmanova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: daryaantonovna@yandex.ru

Prostate cancer is the most common cancer in men and the second major cause of cancer death in men over 50. Expression of the prostatic specific membrane antigen in the epithelial cells of the prostate gland directly underlies the development of prostate cancer in vivo. Positron emission tomography and radionuclide therapy in the diagnosis and treatment of prostate cancer is very promising. Thus, the development of radiopharmaceuticals based on peptides with tropism to PSSA is relevant.

The objective of the paper is to select a peptide with tropism to prostate-specific surface antigen, and a chelator that meets the stability criteria.

Materials and Methods. The cell line of LNCaP prostatic adenocarcinoma was used during the trial. Peptide synthesis was carried out on peptide synthesizer IntavisRSi. To study peptide properties, NAALADase-analysis, molecular docking and determination of IC50 values to LNCaP cell line were carried out.

Results. The IC50 values for binding affinity determination were calculated for each chelator bound to the peptide studied. The IC50 value for peptide conjugation with DOTA chelator is 2.46 nM. When the peptide is bound to the cells of the LNCaP cell line, the IC50 value reaches 36 nM. Molecular docking shows that the peptide interacts with the active center of the molecule of the prostate-specific membrane antigen DockingScore 4,176.

Conclusion. The experiments showed that the peptide "Glu-Val-Pro-Arg-Lei-Ser-Lei-Le-Ala-Val-Fen-Lei" and the DOTA chelator were the most capable of binding to one another. It was demonstrated that the peptide studied was similar to cancer cells of the prostate cancer cell line LNCaP.

Keywords: peptide, prostate gland, radiopharmaceutical, PSSA, PSA.

References

1. Michael M. Shen, Cory Abate-Shen. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev.* 2010; 24 (18): 1967–2000. DOI: 10.1101/gad.1965810.
2. Shuai Gao, Chen-Lin Hsieh, Meenakshi Bhansali, Archana Kannan, Lirim Shemshedini. A Peptide against Soluble Guanylyl Cyclase $\alpha 1$: A New Approach to Treating Prostate Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64189. DOI: 10.1371/journal.pone.0064189.
3. Jintang He, Xuefei Sun, Tujin Shi, Athena A. Schepmoes, Thomas L. Fillmore, Vladislav A. Petyuk, Fang Xie, Rui Zhao, Marina A. Gritsenko, Feng Yang, Naoki Kitabayashi, Sung-Suk Chae, Mark A. Rubin, Javed Siddiqui, John T. Wei, Arul M. Chinnaiyan, Wei-Jun Qian, Richard D. Smith, Jacob Kagan, Sudhir Srivastava, Karin D. Rodland, Tao Liu, David G. Camp. Antibody-independent targeted quantification of TMPRSS2-ERG fusion protein products in prostate cancer. *Mol. Oncol.* 2014; 8 (7): 1169–1180. DOI: 10.1016/j.molonc.2014.02.004.

4. Yu-Feng Xiao, Meng-Meng Jie, Bo-Sheng Li, Chang-Jiang Hu, RuiXie, Bo Tang, Shi-Ming Yang. Peptide-Based Treatment: A Promising Cancer Therapy. *J. Immunol. Res.* 2015; 2015: 761820. DOI: 10.1155/2015/761820.
5. Aaron M. LeBeau, Maya Kostova, Charles S. Craik, Samuel R. Denmeade. Prostate-specific antigen: an overlooked candidate for the targeted treatment and selective imaging of prostate cancer. *Biol. Chem.* 2010; 391 (4): 333–343. DOI: 10.1515/BC.2010.044.
6. Ákos Végvári, Karin Sjödin, Melinda Rezeli, Johan Malm, Hans Lilja, Thomas Laurell, György Markovarga. Identification of a Novel Proteoform of Prostate Specific Antigen (SNP-L132I) in Clinical Samples by Multiple Reaction Monitoring. *Mol. Cell Proteomics.* 2013; 12 (10): 2761–2773. DOI: 10.1074/mcp.M113.028365.
7. Aaron M. LeBeau¹, Samuel R. Denmeade. Protease-Activated Pore-Forming Peptides for the Treatment and Imaging of Prostate Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2015; 14 (3): 659–668. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0744.
8. Matej Janeček, Maxim Rossmann, Pooja Sharma, Amy Emery, David J. Huggins, Simon R. Stockwell, Jamie E. Stokes, Yaw S. Tan, Estrella Guarino Almeida, Bryn Hardwick, Ana J. Narvaez, Marko Hyvönen, David R. Spring, Grahame J. McKenzie, Ashok R. Venkitaramana. Allosteric Modulation of AURKA Kinase Activity by a Small-Molecule Inhibitor of Its Protein-Protein Interaction with TPX2. *Scientific Reports.* 2016; 6: 28528. DOI: 10.1038/srep28528.
9. Hui Sun Lee, Yang Zhang. BSP-SLIM: A blind low-resolution ligand-protein docking approach using theoretically predicted protein structures. *Proteins.* 2012; 80: 93–110. DOI: 10.1002/prot.23165.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абакумова Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru.

Аванесов Анатолий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической стоматологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: o-stomatology.rudn@mail.ru.

Айдагулова Светлана Владимировна – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции Центральной научно-исследовательской лаборатории; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; e-mail: s.aydagulova@gmail.com.

Аминодова Изабелла Петровна – кандидат медицинских наук, главный врач; АНО «Медицинский центр «Белая Роза»; e-mail: Aminodovsi@mail.ru.

Анисимова Светлана Викторовна – студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru.

Антипова Валентина Николаевна – кандидат медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры; ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»; e-mail: valentina.antipova@gmail.com.

Антонеева Инна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Базаров Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, зав. отделением торакальной хирургии; ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского; e-mail: dbazarov@rambler.ru.

Балиоз Наталья Владимировна – научный сотрудник лаборатории «Функциональные резервы организма»; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины; e-mail: krivosch@physiol.ru.

Баранов Виктор Ильич – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории «Функциональные резервы организма»; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины; e-mail: krivosch@physiol.ru.

Баранов Виктор Михайлович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, зам. генерального директора – директор; НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России; e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru.

Баранов Михаил Викторович – кандидат медицинских наук, зам. директора по медицинским вопросам; НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России; e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru.

Белобородов Евгений Алексеевич – магистрант 2 курса экологического факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: beloborodov.evgeniy.a@gmail.com.

Беляев Александр Назарович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии им. проф. Н.И. Атясова; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: belyaevan@mail.ru.

Боброва Юлия Вячеславовна – аспирант; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины; e-mail: krivosch@physiol.ru.

Божко Андрей Викторович – аспирант кафедры хирургических болезней № 1; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: bogko_med@mail.ru.

Генинг Снежанна Олеговна – клинический ординатор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sgening@bk.ru.

Генинг Татьяна Петровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

Гончарова Людмила Никитична – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры; ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»; e-mail: glnsm@mail.ru.

Гурьева Екатерина Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: g.katya92@yandex.ru.

Данилова Кристина Сергеевна – студентка 5 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: christina.wrt.s@gmail.com.

Диверт Виктор Эвальдович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «Функциональные резервы организма»; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины; e-mail: krivosch@physiol.ru.

Долгова Динара Ришатовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: monika_rainbow@mail.ru.

Дорохов Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии; ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: dorofov@mail.ru.

Дурицкий Максим Николаевич – врач-онколог, зав. консультативно-диагностическим отделением; ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»; e-mail: katelnizkji@mail.ru.

Елясин Павел Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; e-mail: elyasin@ngs.ru.

Залавина Светлана Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; e-mail: zalavinasv@mail.ru.

Захаркин Илья Александрович – ассистент кафедры общей хирургии им. проф. Н.И. Атясова; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: zakhar-kinia@mail.ru.

Захватов Алексей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии им. проф. Н.И. Атясова; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: zachvatan78@mail.ru.

Кательницкий Иван Иванович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней № 1; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: katelnizkji@mail.ru.

Кательницкий Игорь Иванович – доктор медицинских наук, профессор, кафедра хирургических болезней № 1; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: katelnizkji@mail.ru.

Катунцев Владимир Петрович – доктор медицинских наук, профессор, зам. директора по науке; НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России; e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru.

Кривошеков Сергей Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией «Функциональные резервы организма»; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины; e-mail: krivosch@physiol.ru.

Крючко Дарья Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор фонда «Белая роза»; e-mail: Aminodovsi@mail.ru.

Куликов Владимир Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kulikov69@bk.ru.

Ливадняя Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры хирургических болезней № 1; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: livadnyaya@mail.ru.

Линева Ольга Игоревна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: oilineva@yandex.ru.

Лисянский Владимир Игоревич – Военно-медицинская организация, г. Голицыно; e-mail: kampramis@mail.ru.

Лямина Дарья Антоновна – инженер-исследователь лаборатории молекулярной и клеточной биологии; Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: daryaantonovna@yandex.ru.

Мазурова Ольга Васильевна – ст. преподаватель кафедры фармакологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ov_mazurova@mail.ru.

Мартынов Александр Александрович – зав. хирургическим торакальным отделением; ГУЗ Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; e-mail: e.toneev@inbox.ru.

Машак Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; e-mail: man4949@mail.ru.

Мерзликина Мария Андреевна – студентка 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: mary.merz@mail.ru.

Молчанова Жанна Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и психиатрии; БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; e-mail: hmgmi2006@mail.ru.

Надеев Александр Петрович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»; e-mail: nadeevngma@mail.ru.

Неганова Ольга Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения; Медицинский университет «Реавиз»; врач – акушер-гинеколог; Самарский областной клинический кардиологический диспансер; e-mail: o.neganova2015@yandex.ru.

Нечаева Марина Сергеевна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры нормальной физиологии; ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: nechaevams@rambler.ru.

Портянникова Наталия Петровна – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог, ст. преподаватель кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения; Медицинский университет «Реавиз»; e-mail: portyannikova@mail.ru.

Радзинский Виктор Евсеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: Aminodovsi@mail.ru.

Расторгуева Евгения Владимировна – ст. преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: rastorgueva.e.v@yandex.ru.

Савоненкова Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru.

Сапожников Александр Нилович – кандидат медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: lnilych1972@mail.ru.

Сидоров Иван Александрович – студент 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru.

Сидорова Юлия Дмитриевна – студентка 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru.

Староконь Павел Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: oldhorse.pm@mail.ru.

Степанова Римма Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; e-mail: rimmans2006@gmail.com.

Суворова Евгения Андреевна – студентка 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: evgenijasuvorova25@gmail.com.

Тарасенков Геннадий Геннадиевич – кандидат медицинских наук, зав. отделом; НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России; e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru.

Тарасова Татьяна Викторовна – доктор биологических наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: 9023060@mail.ru.

Толочманова Ольга – магистрант 2 курса экологического факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tolochmanova@inbox.ru.

Тонеев Евгений Александрович – врач-хирург; ГУЗ Ульяновский областной клинический онкологический диспансер; аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: e.toneev@inbox.ru.

Тюнина Ольга Ивановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии; ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко»; e-mail: Olgaivanovnat@inbox.ru.

Ходырев Сергей Анатольевич – Военно-медицинская организация, г. Голицыно; e-mail: kampramis@mail.ru.

Хохлова Анна Вячеславовна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной биологии; Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: avhohlova@gmail.com.

Чарышкин Алексей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

Чекмаева Анна Аркадьевна – студентка 5 курса медицинского института; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: chekmaeva2016@yandex.ru.

Чунина Антонина Федоровна – студентка 6 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: ya.savonenkova@yandex.ru.

Шабает Рамис Маратович – Военно-медицинская организация, г. Голицыно; e-mail: kampramis@mail.ru.

Шабалин Владимир Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии; e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru.

Шатохина Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор; ФГБНУ НИИ общей патологии и патофизиологии; e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru.

Шляпников Михаил Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения; Медицинский университет «Реавиз»; e-mail: shme@samtel.ru.

Шпаков Алексей Васильевич – кандидат биологических наук, зав. отделом; НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России; e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru.

Юрова Елена Валерьевна – магистрант 2 курса экологического факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: asdama0256@mail.ru.

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru