

ISSN 2072-0831 (print)
ISSN 2307-9428 (online)

В мире научных открытий

Том 10, №4, 2018

Научный журнал

Электронная версия
журнала размещена
на сайте
discover-journal.ru

Журнал включен
в Перечень ВАК
ведущих рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2008 г.
ISSN 2072-0831
Импакт-фактор
РИНЦ 2016 = 0,169

Главный редактор – **О.Л. Москаленко**

Зам. глав. редактора – **А.П. Анисимов, Л.Н. Медведев, З.П. Оказова**

Шеф-редактор – **Я.А. Максимов**

Выпускающие редакторы – **Д.В. Доценко, Н.А. Максимова**

Корректор – **С.Д. Зливко**

Компьютерная верстка, дизайн – **Р.В. Орлов**

Технический редактор – **Ю.В. Бяков**

Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture

Volume 10, №4, 2018

Scientific Journal

The electronic
version takes place
on a site
discover-journal.ru

The journal is in the list of leading
peer-reviewed scientific journals and
editions, approved by Higher Attestation
Commission

Founded 2008
ISSN 2072-0831
RSCI IF (2016) = 0,169

Editor-in-Chief – **O.L. Moskalenko**

Deputy Editors – **A.P. Anisimov, L.N. Medvedev, Z.P. Okazova**

Chief Editor – **Ya.A. Maksimov**

Managing Editors – **D.V. Dotsenko, N.A. Maksimova**

Language Editor – **S.D. Zlivko**

Design and Layout – **R.V. Orlov**

Support Contact – **Yu.V. Byakov**

Красноярск, 2018

Научно-Инновационный Центр

Krasnoyarsk, 2018

Science and Innovation Center Publishing House

12+

Издательство «Научно-инновационный центр»

ISSN 2072-0831

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

ПИ № ФС 77-39604 от 26 апреля 2010 г.

В мире научных открытий. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2018. Том 10, № 4. 282 с.

Периодичность – 4 выпуска в год.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН: <http://catalog.viniti.ru/>, а также в международную реферативную базу данных и систему цитирования Agri, Chemical Abstracts.

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России журнал «В мире научных открытий» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны, в Научной Электронной Библиотеке (НЭБ) – головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы публикаций. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Правила для авторов доступны на сайте журнала: <http://discover-journal.ru/guidelines.html>

Адрес редакции, издателя и для корреспонденции:
660127, г. Красноярск, ул. 9 Мая, 5 к. 192
E-mail: open@nkras.ru
<http://discover-journal.ru/>

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» – 94089.

Подписной индекс в каталоге периодических и сетевых изданий «Сиб-Пресса» – 94089.

Учредитель и издатель: Издательство ООО «Научно-инновационный центр»

Свободная цена

© Научно-инновационный центр, 2018

Члены редакционной коллегии

Балакирев Николай Александрович, доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН, профессор, проректор по науке и инновациям, зав. кафедрой мелкого животноводства (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина», Москва, Российская Федерация)

Батырбекова Светлана Есимбековна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник (Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан)

Бахрушин Владимир Евгеньевич, доктор физико-математических наук, профессор, заместитель директора Института информационных и социальных технологий, заведующий кафедрой системного анализа и высшей математики (Классический приватный университет, Запорожье, Украина)

Буко Вячеслав Ульянович, доктор биологических наук, профессор, зав. отделом биохимической фармакологии (Институт биохимии биологически активных соединений АН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь)

Василенко Виталий Николаевич, доктор технических наук, доцент, декан технологического факультета (Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Российская Федерация)

Глотов Александр Гаврилович, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий лабораторией биотехнологии, главный научный сотрудник (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, пос. Краснообск, Российская Федерация)

Игнатова Ирина Акимовна, доктор медицинских наук, профессор ЛОР кафедры КГМУ им В.Ф. Войно-Ясенецкого; ведущий научный сотрудник лаборатории "Клинической патофизиологии" ФИЦ КНЦ СО РАН; руководитель лаборатории "Инновационных методов обследования и коррекции сенсорных систем человека" КГПУ им. В.П. Астафьева (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», Красноярск, Российская Федерация)

Казакова Алия Сабировна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой агробиотехнологии (Азово-Черноморский инженерный институт ФГБОУ ВО Донской ГАУ, Зерноград, Российская Федерация)

Козлов Василий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация)

Лесовская Марина Игоревна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры экономики и агробизнеса (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный аграрный университет»), Красноярск, Российская Федерация)

Лисняк Анатолий Анатольевич, кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией лесного почвоведения УкрНИИЛХА; доцент кафедры экологии и неоэкологии ХНУ (Украинский научно-исследовательский институт лесного хозяйства и агролесомелиорации им. Г.Н. Высоцкого (УкрНИИЛХА); Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина (ХНУ), Харьков, Украина)

Манчук Валерий Тимофеевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель института (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Мойсеёнок Андрей Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заведующий Отделом витаминологии инутрицевтики ГП "Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси" (Гродно), главный научный сотрудник Отдела питания НПЦ НАН Беларуси по продовольствию (Минск) (Национальная академия наук Беларуси, Республика Беларусь)

Музурова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека (Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация)

Науанова Айнаш Пахуашовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник (Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина, Астана, Республика Казахстан)

Никитюк Дмитрий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация)

Придачук Максим Петрович, доктор экономических наук, профессор, заместитель директора (Волгоградский филиал РАНХиГС, Волгоград, Российская Федерация)

Прошин Дмитрий Иванович, кандидат технических наук, руководитель отдела перспективных разработок (Bell Integrator, Пенза, Российская Федерация)

Пуликов Анатолий Степанович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения РФ, главный научный сотрудник группы функциональной морфологии клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Полунина Наталья Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация)

Рапопорт Жан Жозефович, доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения СССР, заслуженный изобретатель СССР, почетный профессор НИИ МПС; консультант (Больничная касса "Леумит", Хайфа, Израиль)

Рахимов Александр Имануилович, доктор химических наук, профессор, профессор по кафедре «Органическая химия» (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Рахимова Надежда Александровна, доктор химических наук, профессор (Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Российская Федерация)

Родин Игорь Алексеевич, доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры анатомии, ветеринарного акушерства и хирургии (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина», Краснодар, Российская Федерация)

Романенко Валерий Александрович, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры физиологии человека и животных (ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Донецк, ДНР)

Рожко Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры медицинской и биологической физики (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Сетков Николай Александрович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных

состояний организма, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Красноярск, Российская Федерация)

Смелик Виктор Александрович, доктор технических наук, профессор, директор научно-исследовательского института управления технологическими системами в АПК, заведующий кафедрой «Технические системы в агробизнесе» (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный аграрный университет", Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; профессор кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии СФУ; профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ХГУ (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский федеральный университет», Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова, Красноярск, Российская Федерация)

Суханова Светлана Фаилевна, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, проректор по научной работе (федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганская государственная сельскохозяйственная академия имени Т.С. Мальцева», Курганская обл., Кетовский р-н, с. Лесниково, Российская Федерация)

Терещенко Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отделения соматического и психического здоровья детей (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тирранен Ляля Степановна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, международный научный центр исследования экстремальных состояний организма (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация)

Тургель Ирина Дмитриевна, доктор экономических наук, профессор, профессор кафедры государственного и муниципального управления (ФГБОУ ВО "Ураль-

ский государственный экономический университет", Екатеринбург, Российская Федерация)

Тыщенко Елизавета Алексеевна, доктор технических наук, доцент, профессор кафедры «Товароведения и управление качеством» (Кемеровский технологический институт пищевой промышленности, Кемерово, Российская Федерация)

Шаталова Наталья Петровна, кандидат физико-математических наук, доцент, профессор кафедры математики, информатики и методики преподавания (Куйбышевский филиал Новосибирского государственного педагогического университета, Куйбышев, Российская Федерация)

Шелепов Виктор Григорьевич, доктор сельскохозяйственных наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией «Разработка продуктов для функционального питания человека и животных (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук, Новосибирская область, Новосибирский район, р.п. Краснообск, Российская Федерация)

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники (Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация)

Editorial Board Members

Nikolai Balakirev, Doctor of Agricultural Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Pro-Rector for Science and Innovation, Head of the Department of Small Animal Husbandry (Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin, Moscow, Russian Federation)

Svetlana Batyrbekova, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher (Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan)

Vladimir Bakhrushin, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Deputy Director of the Institute of Information and Social Technologies, Head of System Analysis and Higher Mathematics (Classic Private University, Zaporozhye, Ukraine)

Vyacheslav Buko, Doctor of Biology, Professor, Head of the Department of Biochemical Pharmacology (Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Belarus)

Vitaly Vasilenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Technology (Voronezh State University of Engineering Technologies, Voronezh, Russian Federation)

Alexander Glotov, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Biotechnology, Chief Scientific Officer (Scientific Center of Agrobiotechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Irina Ignatova, Doctor of Medicine, Professor of the Department of Endocrinology; Leading Researcher of the Laboratory "Clinical Pathophysiology"; Head of the Scientific-Practical Laboratory "Innovative Methods of Examination and Correction of the Sensory Systems of Man" (Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky; Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Aliya Kazakova, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Agrobiotechnology (Azov-Black Sea State Agroengineering Academy, Zernograd, Russian Federation)

Vasilij Kozlov, Candidate of Medicine (Ph.D.), Associate Professor, Assistant Professor of Public Health and Health Care (I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation)

Marina Lesovskaya, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department 'Economics and Agribusiness' (Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Anatoly Lisnyak, Candidate of Agricultural Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Forest Soil Science; Associate Profes-

sor of the Department of Ecology and Neoecology (Ukrainian Research Institute of Forestry and Agroforestry named after G. M. Vysotsky, Kharkiv National University of V.N. Karazin, Kharkiv, Ukraine)

Valery Manchuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Director of the Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Andrei Moiseenok, Doctor of Biology, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Vitaminology and Nutraceutical Technologies of the State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" (Grodno), Chief Researcher of the Nutrition Department of the National Center for Food of Belarus (Minsk) (The National Academy of Sciences of Belarus, Belarus)

Lyudmila Muzurova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy (Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation)

Aynash Nauanova, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher (S.Seifullin Kazakh Agrotechnical University, Astana, Republic of Kazakhstan)

Dmitry Nikitjuk, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAS, Director (Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation)

Maksim Pridachuk, Doctor of Economics, Professor, Deputy Director (Volgograd branch of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Volgograd, Russian Federation)

Dmitry Proshin, Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), Head of Advanced Development Department (Bell Integrator, Penza, Russian Federation)

Anatoly Pulikov, Doctor of Medicine, Professor, chief researcher group of the functional morphology of the clinical department of pathology of the digestive system in children and adults (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Natalya Polunina, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Public Health and Health Economics of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation)

Jan Rapoport, Doctor of Medicine, Professor, Honored Worker of the USSR Public Health, Honored Inventor of the USSR, Honorary Professor of the Research Institute of the Ministry of Railways; Consultant (Health Insurance Fund "Leumit", Haifa, Israel)

Aleksandr Rakhimov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Organic Chemistry (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Nadezhda Rakhimova, Doctor of Chemical Sciences, Professor (Volgograd State Technical University, Volgograd, Russian Federation)

Igor Rodin, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Professor of the Department of Anatomy, Veterinary Obstetrics and Surgery (Kuban State Agrarian University, Krasnodar, Russian Federation)

Valery Romanenko, Doctor of Biology, Professor, Professor of the Department of Human and Animal Physiology (Donetsk National University, Donetsk, Donetsk People's Republic)

Tatiana Rozhko, Candidate of Biology (Ph.D.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Medical and Biological Physics (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Nikolay Setkov, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body, Professor of the Department of Biophysics, Institute of Basic Biology and Biotechnology (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Viktor Smelik, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of the Research Institute of Management of Technological Systems in the Agroindustrial Complex, Head of the Department "Technical Systems in Agribusiness" (St. Petersburg State Agrarian University, St. Petersburg, Russian Federation)

Olga Smirnova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology; Professor of the Department of Medical Biology of the Institute of Fundamental Biology and Biotechnology; Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical-Psychological-Social Institute (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University; Khakass State University named after N.F. Katanov, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Svetlana Sukhanova, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Vice-Rector (Kurgan State Agricultural Academy by T.S. Maltsev, Kurgan region, Ketovsky district, Lesnikovo village, Russian Federation)

Sergey Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Clinical Department of Physical and Mental Health of Children (Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Lyalya Tirranen, Doctor of Biology, Leading Researcher, International Research Center Study of Extreme States of the Body (Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation)

Irina Turgel, Doctor of Economics, Professor, Professor of the Department of State and Municipal Management (Ural State University of Economics, Yekaterinburg, Russian Federation)

Elizaveta Tyshchenko, Doctor of Engineering Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Commodity and quality management (Kemerovo Institute of Food Science and Technology, Kemerovo, Russian Federation)

Natalya Shatalova, Candidate of Physical and Mathematical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, professor of the department of mathematics, computer science and teaching methods (Novosibirsk State Pedagogical University, Kuibyshev Branch, Kuibyshev, Russian Federation)

Viktor Shelepov, Doctor of Agricultural Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory "Development of Products for Functional Nutrition of Humans and Animals" (Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Region, Krasnoobsk, Russian Federation)

Natalya Shnaider, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Institute of Postgraduate Education, Head of the Neurological Center epileptology, Neurogenetics and Brain Research at the University Hospital (Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation)

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-12-25

УДК 616.379-008.64

ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СУБЪЕКТИВНУЮ ОЦЕНКУ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Евсина М.Г., Полянская Е.А., Вишнева Е.М.

Цель. Оценить влияние субклинической нефропатии на показатели качества жизни пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы. Обследовано 86 больных с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Обследование пациентов проводилось 2-хратно с интервалом в 12 месяцев. Сформировано 2 группы пациентов: группа 1 – пациенты с впервые выявленными маркерами повреждения почек ($n=28$); группа 2 – без маркеров повреждения почек ($n=58$). Для оценки качества жизни использована русифицированная версия опросника EQ-5D.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Сравнимые группы на момент включения по параметрам КЖ не различались. У пациентов, отнесенных к группе 1, оценка в баллах качества жизни по аналоговой шкале была выше группы 2.

Через 12 месяцев в группе 1 не выявлено динамики баллов по визуальной аналоговой шкале, выявлена отрицательная девиация составляющих качества жизни; в группе 2 статистически значимо улучшилась оценка в баллах по визуально-аналоговой шкале. В группе 1 выявлена большая доля лиц, у которых были снижены показатели, характеризующие физиче-

скую составляющую качества жизни. Напротив, в группе 2 улучшилось качество жизни и по физическим, и психоэмоциональным компонентам. Таким образом, у пациентов с признаками субклинической нефропатии выявилось ее негативное влияние на компоненты качества жизни.

Заключение. Появление признаков дисфункции почек у больных с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциируется со снижением качества жизни. Полученные данные подчеркивают важность профилактики развития дисфункции почек, коррекцию факторов риска и прогрессирования нефропатии.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия; качество жизни; сахарный диабет 2 типа; сердечно-сосудистые заболевания.

THE INFLUENCE OF SUBCLINICAL NEPHROPATHY ON THE SUBJECTIVE HEALTH'S EVALUATION OF PATIENTS WITH MELLITUS DIABETES

Evsina M.G., Polianskaia E.A., Vishneva E.M.

The aim of study. To assess the influence of subclinical nephropathy on the quality of life of patients with mellitus diabetes and cardiovascular diseases.

Materials and methods. 86 patients with mellitus diabetes and cardiovascular diseases were examined. Patients were examined two times at intervals of 12 months. Two groups of patients were formed: group 1 – patients with newly diagnosed kidney damage markers ($n = 28$); group 2 – without markers of kidney damage ($n = 58$). To assess the quality of life, a Russified version of the EQ-5D questionnaire was used. The statistical analysis of the results was carried out by using the computer program Statistica for Windows 6.0 (Stat-Soft Inc., USA).

Results. The compared groups haven't differed in quality of life signs at the moment of inclusion. Patients assigned to group 1 had the higher score in the Visual analogical scale than patients assigned to group 2.

After 12 months, the group 1 hasn't showed scores' changes on the visual analogue scale, negative deviation of quality of life's components was found out; in group 2, the quality of life improved statistically significantly, assessed by patients on a visual analogue scale. In group 1, a large part of people who had reduced indicators characterized the physical components of the quality of life was identified. These components were mobility, self-care, daily activities,

pain or discomfort. Significant deterioration of the psychosocial components in the presence of renal dysfunction's signs was not observed.

On the contrary, in group 2, the quality of life has improved in terms of physical and psycho-emotional components. So although the absence of a specific clinic in patients with signs of nephropathy, its negative impact on the quality of life's components was detected.

The conclusion. *The appearance of kidney dysfunction signs in patients with mellitus diabetes and cardiovascular diseases is associated with a decline in the quality of life. The health questionnaire can be used to assess the condition's dynamics of patients with mellitus diabetes and cardiovascular diseases and also to evaluate the quality of treatment and to identify potential signs of organ damage. The findings emphasize the importance of kidney dysfunction's development prevention, correction of risk factors and the progression of nephropathy.*

Keywords: *diabetic nephropathy; the quality of life; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases.*

Введение

Согласно современному представлению о целях медицинских вмешательств, задачами врача являются снижение риска и улучшение прогноза, повышение качества жизни (КЖ) пациентов. Для пациента же приоритеты расставлены иначе: КЖ оказывается на первом месте. КЖ с точки зрения здоровья – это ощущение своего жизненного благополучия, как в физическом, так и в психологическом аспектах [1]. В связи с этим и для врача важнейшая задача – не только уменьшить симптомы и риски, но и заботиться о КЖ [2,3].

КЖ – это собирательное понятие. Для его оценки используются опросники, содержащие компоненты физического, психосоциального, эмоционального характера, которые не имеют нозологической специфичности [4]. В современной терминологии, предложенной А.А. Новик, Т.И. Ионовой, КЖ определяется как интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [5]. Применение КЖ в качестве диагностического критерия позволяет врачу учитывать индивидуальные особенности пациента при выборе лечения, оценивать динамику его состояния [6].

Влияние болезни на КЖ является очевидным при клинически ярких симптомах, вызывающих явные субъективные и объективные рас-

стройства, снижение функциональных возможностей и физиологических функций [7]. Ярким примером такого заболевания служат интенсивный болевой синдром или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (СН).

В случае сахарного диабета (СД) столь очевидной симптоматики может не быть, но это заболевание, которое оказывает выраженное негативное влияние на физическое, социальное и эмоциональное благополучие пациента, то есть на КЖ [8, 9]. Среди причин – не только декомпенсация углеводного обмена, но и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, и осложнения собственно СД, и поражение органов-мишеней. Изолированной причины для снижения КЖ пациента с СД выделить не удастся [10].

Развитие и прогрессирование ХБП длительно остается бессимптомным, и снижение КЖ сопряжено не со специфической клиникой, а с развитием различных физических и психоэмоциональных нарушений, которые пациент не идентифицирует с развитием нефропатии, особенно в ранней стадии [11]. В настоящем исследовании изучено влияние дисфункция почек на КЖ пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель исследования. Оценить влияние субклинической нефропатии на показатели КЖ пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе МАУ ГКБ № 14 г. Екатеринбурга.

Проведено открытое проспективное неконтролируемое наблюдательное исследование случайной выборки из 86 больных (42 мужчин, 44 женщины, средний возраст 62,0 (7,5) года) с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Диагноз АГ [12], ИБС [13], ХСН [14], СД 2 типа [15] устанавливались согласно действующим рекомендациям.

Все пациенты подписывали форму информированного согласия и были уведомлены об отсутствии вмешательств, противоречащих рутинной практике ведения больных СД 2 типа согласно действующим рекомендациям [16]. Протокол исследования соответствовал стандартам Локального Этического Комитета МАУ ГКБ № 14.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 40 лет; пациенты с верифицированным сахарным диабетом типа 2, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7,5\%$ – $\leq 9,5\%$, получающие стабильную пероральную сахароснижающую терапию не менее 3 месяцев до включе-

ния в исследование. Критерии исключения: стаж СД более 10 лет, инсулинотерапия, декомпенсация СД, стеноз почечной артерии, врожденные аномалии развития мочевыделительной системы, маркеры нефропатии (альбуминурия, снижение СКФ), экстракардиальные заболевания в стадии обострения, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, врожденные и приобретенные пороки сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), декомпенсация ХСН III и IV ФК по NYHA, класс стенокардии IV, длительность инфаркта миокарда менее 3-х месяцев.

Всем больным проводилась оценка общего состояния, клиническое измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений, антропометрия, расчет индекса массы тела по формуле Кетле. Проводилось исследование уровня креатинина плазмы крови (мкмоль/л), уровня глюкозы в сыворотке венозной крови натощак (ммоль/л), уровня HbA1c (%), проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по модифицированной формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73м²). Оценку протеинурии проводили по измерению соотношения альбумин/креатинин (мг/ммоль). Пациенты с выявленными маркерами дисфункции почек в исследование не включались.

Проводилась трансторакальная эхокардиография с целью оценки структурных и функциональных параметров левого желудочка на основании рекомендаций Европейского общества специалистов по ЭхоКГ [17].

Выполнялось анкетирование пациентов с СД 2 типа опросником EQ-5D [18, 19] (русифицированная версия) 2-хкратно с интервалом в 12 месяцев.

В течение 12 месяцев пациенты получали наблюдение и лечение с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена, корректную антигипертензивную терапию, которая назначалась лечащим врачом в соответствии с индивидуальными показаниями и согласно действующим рекомендациям. Все пациенты получали пероральные сахароснижающие препараты (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4), липидснижающую терапию (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибитор I_f-каналов, антиагреганты (АСК). По характеру проводимой терапии пациенты принципиально не различались.

Ассоциированных клинических состояний, негативной клинической динамики у пациентов исследованных групп не выявлено. По результатам повторного клинико-инструментального обследования через 12 мес.

у части больных были выявлены признаки снижения функции почек в виде увеличения индекса альбуминурии (для мужчин альбумин/креатинин $\geq 2,5$ мг/ммоль и для женщин альбумин/креатинин $\geq 3,5$ мг/ммоль) – 9 человек; снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73м² – 11 человек; снижения СКФ на $\geq 50\%$ от исходного значения – 5 человек; увеличения индекса альбуминурии и снижения рСКФ < 60 мл/мин/1,73м² – 3 человека. Все указанные изменения были субклиническими.

По наличию функциональных признаков повреждения почки было сформировано 2 группы пациентов: *группа 1* – пациенты с впервые выявленными любыми функциональными маркерами повреждения почек – 28 пациентов (14 мужчин и 14 женщин, средний возраст 61,7(6,4)); *группа 2* – без функциональных маркеров повреждения почек – 58 пациентов (28 мужчин и 30 женщины, средний возраст 62,1(8,0)).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения изучаемых признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Использовались непараметрические (представлены в виде медианы и интерквартильного размаха с указанием 25 и 75 перцентилей (форма представления Me (25%; 75%)) методы статистической обработки данных. Определение статистической значимости различий непрерывных величин проводилось с использованием непараметрического теста – U-критерия Манна-Уитни. При проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в одной группе применялся двусторонний критерий статистической значимости. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучаемые нами группы были сопоставимы между собой по длительности заболеваний СД 2 типа, АГ, ИБС, ХСН, возрасту, половому составу, уровням АД и HbA1C, параметрам систолической и диастолической функции сердца (выявленные статистически значимые различия в значении ФВ клинически незначимы, так как находится в пределах нормы). Это исключило возможность дополнительного влияния сопутствующих ССЗ и декомпенсации СД на компоненты КЖ анкетированных [8, 20] (табл. 1 и табл. 2). За период наблюдения в обеих группах не возникло значимых осложнений или ассоциированных клинических состояний.

Таблица 1.

Клинико-лабораторные данные пациентов сравниваемых групп

Показатель, ед. измерения	Группа 1 n=28	Группа 2 n=58	p
Мужчины/женщины	14/14	28/30	0,84
Возраст, лет	61,7(6,4)	62,1(8,0)	0,88
САД, мм.рт.ст	130 (120;130)	128 (124;130)	0,51
ДАД, мм.рт.ст	80 (76;80)	78 (74;80)	0,12
НbA1C,%	7,3 (6,4;7,9)	7,2 (6,2;7,9)	0,86
ФВ, %	62 (58;66)	65,5 (61,0;70,0)	0,01
Е/А	0,77 (0,74;0,84)	0,73 (0,59;0,79)	0,12

Таблица 2.

Общеклиническая характеристика исследуемой когорты пациентов

Показатель	Группа 1 (n=28)	Группа 2 (n=58)	p
Длительность АГ, лет	21,9 (12,4)	19,24 (11,8)	0,23
Длительность СД 2 типа, лет	6,2 (2,8)	7,00 (2,1)	0,49
Длительность ИБС, лет	6,3 (3,7)	6,2 (4,5)	0,60
Длительность ХСН, лет	8,5 (4,2)	6,1 (3,7)	0,36

Рассматривая показатели КЖ у пациентов *группы 1* мы выявили ряд отклонений в сравнении с пациентами *группы 2*. В *группе 1* по сравнению с *группой 2* выявлена большая доля лиц со снижением показателей, характеризующих физическую составляющую КЖ (подвижность, боль, уход за собой), повседневная деятельность была ограничена у статистически незначимого большего количества лиц (61% в *группе 1* против 45% в *группе 2*). Статистически незначимо в *группе 1* была выше доля лиц, у которых тревога/депрессия представляли собой незначительную проблему (68% в *группе 1* и 55% в *группе 2* (табл. 3). Пациенты *группы 2*, напротив, имели лучшие показатели КЖ. Оценка визуальной аналоговой шкалы (интегрального показателя субъективной оценки здоровья) в группах не выявила различий: 68 (57;71) в *группе 1* и 69 (50;80) в *группе 2* (табл. 3).

Таким образом, невзирая на отсутствие специфической клиники у пациентов с признаками нефропатии, выявилось ее негативное влияние на компоненты состояния здоровья в целом.

Для уточнения наличия указанных различий в исходном состоянии групп (т.е. в период отсутствия признаков нефропатии в начале исследования) анализировалось соотношение показателей КЖ в группах ретроспективно в том же составе.

Таблица 3.

Состояние здоровья пациентов исследованных групп согласно опроснику EQ-5D

Состояние здоровья	Группа 1 исходно n=28	Группа 1 n=28	Группа 2 исходно n=58	Группа 2 n=58
Подвижность				
0- отсутствие проблемы	11 (38%)* ^{***}	4 (14%)*, ^{***}	24 (43%) ^^^	35 (60%) *, ^^^
1- незначительная проблема	17 (62%)	22 (79%)*	34 (57%) ^^^	23 (40%) *, ^^^
2- значительная проблема	0 ^{***}	2 (7%)*, ^{***}	0	0*
Уход за собой				
0- отсутствие проблемы	23 (82%) ^{***}	14 (50%)*, ^{***}	41 (71%)	44 (76%)*
1- незначительная проблема	5 (18%) ^{***}	14 (50%)*, ^{***}	15 (29%)	14 (24%)*
2- значительная проблема	0	0	0	0
Привычная повседневная деятельность				
0- отсутствие проблемы	14 (50%) ^{^^}	9 (32%) [^]	17 (30%) ^^, ^{***}	30 (52%) ^, ^{***}
1- незначительная проблема	14 (50%)	17 (61%)	38 (65%) ****	26 (45%) ****
2- значительная проблема	0 ^{**} , ^{***}	2 (7%) ^{***}	3 (5%) ^{**}	2 (3%)
Боль/дискомфорт				
0- отсутствие проблемы	7 (25%) ^{***}	2 (7%)*, ^{***}	16 (28%) ^^^	26 (45%) *, ^^^
1- незначительная проблема	21 (75%) ^{^^}	26 (93%)*, ^{^^}	42 (72%) ^^^	32 (55%) *, ^^^
2- значительная проблема	0	0	0	0
Тревога/депрессия				
0- отсутствие проблемы	6 (21%) ^{**}	9 (32%)	27 (46%) ^{**}	26 (45%)
1- незначительная проблема	22 (79%) ^{**}	19 (68%)	31 (54%) ^{**}	32 (55%)
2- значительная проблема	0	0	0	0
Визуальная аналоговая шкала	65 (50;84) ^{**}	68 (57;71)	60 (55;71) ^{**} , ****	69 (50;80) ****

* – $p < 0,05$ и $^{\wedge}p < 0,1$ – достоверные различия при сравнении группы 1 и 2 через 12 месяцев наблюдения

** – $p < 0,05$ и $^{\wedge\wedge}p < 0,1$ – достоверные различия при сравнении группы 1 и 2 при инициальном обследовании

*** – $p < 0,05$ и $^{\wedge\wedge\wedge}p < 0,1$ – достоверные различия при сравнении группы 1

**** – $p < 0,05$ и $^{\wedge\wedge\wedge\wedge}p < 0,1$ – достоверные различия при сравнении группы 2

Выявлено, что при умеренном снижении КЖ в обеих группах, исходно пациенты сформированных групп были сравнимы (табл. 3). У пациентов, позднее отнесенных к *группе 1*, выявлялся более высокий уровень тревоги и депрессии, но по визуально-аналоговой шкале они оценивали качество жизни даже выше, чем пациенты, в будущем отнесенные к *группе 2*. Таким образом, пациенты сформированных групп в период отсутствия нефропатии по параметрам, характеризующим физическую составляющую КЖ, пациенты не различались. У пациентов, отнесенных к *группе 1*, до развития нефропатии КЖ по аналоговой шкале было выше *группы 2*.

Проведен анализ составляющих опросника в динамике в течение года в *группе 1* (табл. 3). Выявлено отсутствие статистически значимой разницы между баллами по визуальной аналоговой шкале. Однако, выявлена отчетливая отрицательная девиация показателей КЖ. В *группе 1* было выявлено ухудшение показателей подвижности (статистически значимое увеличение доли лиц со значительной проблемой), ухода за собой (увеличение доли лиц с незначительной проблемой), привычной повседневной деятельности (появление доли лиц, расценивших ее как значительную проблему и нарастание доли лиц с незначительной проблемой), отмечалась тенденция к ухудшению показателя «боль/дискомфорт» (уменьшение числа пациентов с отсутствием проблемы и увеличение доли лиц, расценивших боль как незначительную проблему) (табл. 3). Полученные данные согласуются с работой Т.С. Оспановой и И.В. Заозерской, показавших снижение КЖ у пациентов при любых стадиях ХБП [11].

Проведен анализ составляющих опросника в динамике в течение года в *группе 2* (табл. 3). В *группе 2*, в противоположность *группе 1*, статистически значимо улучшилось КЖ, оцененное пациентами по визуально-аналоговой шкале. Улучшилось КЖ по физическим компонентам (уход за собой, повседневная деятельность) и психоэмоциональным компонентам – депрессия.

Заключение

Таким образом, возникновение признаков дисфункции почек у больных с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциируется со снижением ряда показателей физического компонента КЖ: подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, боли или дискомфорта. Выявленные отклонения могут быть обусловлены неспецифической клиникой, характерной для почечной дисфункции в начальных стадиях: проявлением астенического и интоксикационного синдромов и их влиянием на физические компоненты КЖ. Полученные данные еще

раз подчеркивают важность раннего выявления признаков дисфункции почек, коррекции факторов риска и прогрессирования нефропатии с целью улучшения КЖ и прогноза больных. Применение опросника состояния здоровья может применяться для оценки динамики состояния пациентов с СД 2 типа и ССЗ в динамике для оценки качества лечения и выявления потенциальных признаков поражения органов-мишеней.

Список литературы

1. Померанцев, В.П. Диагноз, лечение и качество жизни // Клиническая медицина. 1989. № 9. С. 3–8.
2. Евсина О.В., Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2013. №1. С. 119–133.
3. Гурьева М.Э., Журавлева М.В., Алеева Г.Н. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. 2006. №10/Том 14. С. 761–763.
4. Лига М.Б. Методики оценки качества жизни // Вестин ЧитГУ. 2010. №9 (66). С. 92–99.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине: рук-во. М.: Изд-во «ОЛМА Медиа Групп», 2007. 320 с.
6. Оценка качества жизни больных сахарным диабетом 2 типа как критерий эффективности фармакотерапии / Рогова Н.В., Бутранова О.И., Куликова И.В., Стаценко В.И., Островская В.О. // В помощь практическому врачу. 2011. Выпуск 1 (37). С. 111–114.
7. Мясоедова Н.А./, Тхосова Э.Б., Белоусов Ю.Б. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях // Качественная клиническая практика. 2002. №1. 5 с.
8. Качество жизни при сахарном диабете: определение понятия, современные подходы к оценке, инструменты для исследования / Шишкова Ю.А., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., Майоров А.Ю. // Сахарный диабет. 2011. №3. С. 70–75.
9. Singh N., Bradley C. Quality of life in diabetes // International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2006. Vol. 26, pp. 7–10.
10. Valuing Health-Related Quality of Life in Diabetes / Coffey J.T., Brandle M., Zhou H., Marriott D. et al. // Diabetes care. 2002. Vol. 25, pp. 2238–2243.
11. Оспанова Т.С., Заозерская И.В. Изменение показателей качества жизни больных на разных стадиях хронической болезни почек при сахарном диабете // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013. № 25 (168). Выпуск 24. С. 60–65.

12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Журнал Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
13. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под. ред. Р.Г. Оганова. 2-е издание. М.: Изд-во «Силиция-Полиграф». 2009. С. 1–98.
14. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2013. Том 14. №7 (81). С. 1–102.
15. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Inzucchi S.E., Matthews D.R., Bergenstal R.M. et al. // Diabetes Care. 2012. Vol. 35(6), pp. 1364–1379.
16. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 / Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. // J. Endocr. Pract. 2013. Vol. 19. № 2, pp. 327–336.
17. Recommendations for chamber quantification. Guidelines / Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. // Eur. J. Echocardiography. 2006. Vol. 7. № 2, pp. 79–108.
18. Усова С.В., Родионова Т.И. Современные подходы к оценке качества жизни при сахарном диабете 2 типа // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 6. 6 с.
19. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update // Am J of Kidn Dis. 2012. Vol. 60(5), pp. 850–886.
20. Valuing health-related quality of life in diabetes / Coffey, J.T., Brandle, M., Zhou, H. et al // Diabetes Care. 2002. Vol. 25, pp. 2238–2243.

References

1. Pomerancev V.P. Diagnost, lechenie i kachestvo zhizni [Diagnosis, treatment and quality of life]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical medicine]. 1989. № 9, pp. 3–8.
2. Evsina O.V. Kachestvo zhizni v medicine – vazhnyj pokazatel' sostojanija zdorov'ja pacienta (obzor literatury) [The quality of life in medicine is an important indicator of the patient's state of health (literature review)]. *Lichnost' v menjajushhemsja mire: zdorov'e, adaptacija, razvitie* [Personality in a changing world: health, adaptation, development]. 2013. №1, pp. 119–133.
3. Guryleva M.Je., Zhuravleva M.V., Aleeva G.N. Kriterii kachestva zhizni v medicine i kardiologii [Criteria of quality of life in medicine and cardiology]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Medical journal of the Russian Federation]. 2006. №10, V. 14, pp. 761–763.

4. Liga M.B. Metodiki ocenki kachestva zhizni [Methods for assessing the quality of life]. *Vestnik ChitGU* [Messenger CHit GU]. 2010. №9 (66), pp. 92–99.
5. Novik A.A., Ionova T.I. *Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine: rukovodstvo* [A guide to the study of quality of life in medicine: a guide]. M.: Izd-vo «OLMA Media Grupp», 2007. 320 p.
6. Rogova N.V., Butranova O.I., Kulikova I.V., Stacenko V.I., Ostrovskaja V.O. Ocenka kachestva zhizni bolnyh saharnym diabetom 2 tipa kak kriterij jeffektivnosti farmakoterapii [Assessment of the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus as a criterion for the effectiveness of pharmacotherapy]. *V pomoshh prakticheskomu vrachu* [To help a practical doctor]. 2011. N 1(37), pp. 111–114.
7. Mjasoedova N.A, Thosova Je.B., Belousov Ju.B. Ocenka kachestva zhizni pri razlichnyh serdechno sosudistyh zabolevanijah [Assessment of the quality of life for various cardiovascular diseases]. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika* [Qualitative clinical practice]. 2002. №1. 5 p.
8. Shishkova Ju.A., Surkova E.V., Motovilin O.G., Majorov A.Ju. Kachestvo zhizni pri saharnom diabete: opredelenie ponjatija, sovremennye podhody k ocenke, instrumenty dlja issledovanija [Quality of life in diabetes mellitus: definition of the concept, modern approaches to evaluation, tools for research]. *Saharnyj diabet* [Diabetes]. 2011. №3, pp. 70–75.
9. Singh H., Bradley C. Quality of life in diabetes. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2006. Vol. 26, pp. 7–10.
10. Coffey J.T., Brandle M., Zhou H., Marriott D. et al. Valuing Health-Related Quality of Life in Diabetes. *Diabetes care*. 2002. Vol. 25, pp. 2238–2243.
11. Ospanova T.S., Zaozerskaja I.V. Izmenenie pokazatelej kachestva zhizni bolnyh na raznyh stadijah hronicheskoy bolezni pochek pri saharnom diabete [Changes in the quality of life of patients at different stages of chronic kidney disease in diabetes mellitus]. *Nauchnye vedomosti. Serija Medicina Farmacija* [Scientific Bulletin. Series Medicine. Pharmacy]. 2013. № 25 (168). №24, pp. 60–65.
12. Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvertyj peresmotr) [Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (the fourth revision)]. *Zhurnal Sistemnye gipertenzii* [Journal of Systemic Hypertension]. 2010. № 3, pp. 5–26.
13. *Diagnostika i lechenie ishemicheskoy bolezni serdca. Nacionalnye klinicheskie rekomendacii. Sbornik* [Diagnosis and treatment of coronary heart disease. National clinical recommendations. Collection]. ed. R.G. Oganov. M.: Izd-vo «Siliceja-Poligraf». 2009, pp. 1–98.

14. Nacionalnye rekomendacii OSSN, RKO I RNMOT po diagnostike I lecheniju HSN (chetvertyj peresmotr) [National recommendations of OSSN, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision)]. *Zhurnal Serdechnaja Nedostatochnost* [Journal of Heart Failure]. 2013. V. 14. №7 (81), pp. 1–102.
15. Inzucchi S.E., Matthews D.R., Bergenstal R.M. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35(6), pp. 1364–1379.
16. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *J. Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19. № 2, pp. 327–336.
17. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Guidelines. *Eur. J. Echocardiography*. 2006. Vol. 7. № 2, pp. 79–108.
18. Usova S.V., Rodionova T.I. Sovremennye podhody k ocenke kachestva zhizni pri saharном diabete 2 tipa [Modern Approaches to the Assessment of the Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Modern Problems of Science and Education]. 2014. № 6. 6 p.
19. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J of Kidn Dis*. 2012. Vol. 60(5), pp. 850–886.
20. Coffey, J.T., Brandle, M., Zhou, H. et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25, pp. 2238–2243.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Евсина Мария Геннадьевна, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики
Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница №14»
ул. 22 Партсъезда, 15А, г. Екатеринбург, 620039, Российская Федерация
evsinam@mail.ru

Полянская Евгения Алексеевна, врач ультразвуковой диагностики, врач-гинеколог
Общество с ограниченной ответственностью «Семейная клиника»
ул. Ключевская 15, г. Екатеринбург, 620109, Российская Федерация
bravejane3@gmail.com

Вишнева Елена Михайловна, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии, терапевт
*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница №14»
ул. Репина 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация; ул. 22 Партеззда 15А, г. Екатеринбург, 620039, Российская Федерация
e.m.vishneva@mail.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Evsina Maria Gennad'evna, Candidate of Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences, Physician of Functional Diagnostics Department
*Municipal autonomous institution "City Clinical Hospital №14",
15 A, 22 Partsezda Str., Ekaterinburg, 620039, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-0798-2097
ResearcherID: A-8129-2018
Scopus Author ID: 39161301500*

Polyanskaya Evgeniya Alexeevna, Ultrasonographer, Gynecologist
*LLC "Family clinic"
15, Kluchevskaya Str., Ekaterinburg, 620109, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-0104-9036
ResearcherID: B-1400-2018*

Vishneva Elena Mihajlovna, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Endocrinology, Therapist
*Ural State Medical University; Municipal autonomous institution «City Clinical Hospital №14»
3, Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation; 15 A, 22 Partsezda Str., Ekaterinburg, 620039, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-3529-366X
ResearcherID: A-8893-2018
Scopus Author ID: 24341424700*

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-26-38

УДК 616.314-76; 616.314.14(075.8); 616.31

ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЭНДОДОНТО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

*Мороз П.В., Проходная В.А., Биркина Ю.А.,
Чистякова С.В.*

В исследовании у 112 больных с эндопародонтальным синдромом в зависимости от наличия ортопедической реабилитации (избирательное пришлифовывание и временное шинирование зубов) изучена клиническая эффективность лечения. Прирост зубодесневого прикрепления в течение 18 месяцев наблюдения был более выражен при включении в комплекс лечения временного шинирования зубов. У больных с эндопародонтальным синдромом со средней тяжестью поражения пародонта при наличии временного шинирования зубов коэффициент эффективности лечения был на 60% выше, а при тяжелом поражении пародонта – на 35% выше. По результатам суммарной оценки динамики подвижности зубов, глубины пародонтальных карманов, величины зубодесневого прикрепления, деструкции альвеолярной кости, реактивности микрососудов и уровня микроциркуляторного обеспечения тканей пародонта сформировано обоснование для рекомендации временного шинирования зубов с целью повышения эффективности лечения больных с эндопародонтальным синдромом.

Ключевые слова: *эндопародонтальный синдром; ортопедическая реабилитация; пародонтит; клиническая эффективность лечения.*

CLINICO-FUNCTIONAL SUBSTANTIATION ORTHOPEDIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH ENDOPARODONTAL SYNDROME

Moroz P.V., Prochodnaya V.A., Birkina Y.A., Chistyakova S.V.

In a study in 112 patients with endoparodontal syndrome depending on the availability of orthopedic rehabilitation cal (selective grinding and temporary

splinting of teeth) studied the clinical efficacy of the treatment. Increase the periodontal attachment during the 18 months of observation of follow-up was more than you-expression when incorporated into the complex treatment of temporary splinting of teeth. Patients with endoparodontal syndrome with an average severity of periodontal destruction in the presence of the temporary splinting of teeth-coe coefficient of efficiency of treatment was 60% higher, and in severe periodontal lesions – 35% higher. As a result of the total evaluation of the dynamics of mobility of the teeth, the depth of periodontal pockets, the value of the periodontal attachment, destruction of the alveolar bone, and microvascular reactivity level of the microcirculatory ensure periodontal tissue formed the rationale for the recommendations of the interim shihning teeth in order to increase the effectiveness of treatment of patients with endoparodontal syndrome.

Keywords: *endoparodontal syndrome; orthopedic rehabilitation; periodontal disease; the clinical efficacy of treatment.*

Введение

Лечение больных с эндопародонтальным синдромом (ЭПС), когда в патологический процесс вовлечены эндодонт, периапикальный и маргинальный периодонт является сложной многоэтапной и комплексной задачей. Одной из задач стоматолога является ликвидация функциональной перегрузки, окклюзионной травмы или травматической окклюзии [5]. Патогенез развития травматической окклюзии при ЭПС видится в следующем. При ЭПС ввиду развития воспалительного процесса в периодонте происходит закисление среды, что вызывает частичную денатурацию фибриллярных нитей периодонтальных связок, распрямление нитей и ухудшение прикрепления зуба [9], повышение подвижности зубов, развитие травматической окклюзии [8]. Нагрузка на зубы при жевании становится нефункциональной, что ведет к остеопорозу [6]. При лечении хронического генерализованного пародонтита (ХГП) разработаны и успешно применяются методики временного шинирования зубов как один из этапов в комплексном лечении заболеваний пародонта [2]. При ЭПС упоминания о применении временного шинирования единичны [4]. Между тем, временное шинирование зубов при ЭПС показано по ряду обстоятельств. Верхушечный периодонт представляет собой не столько средство передачи механической нагрузки с зуба на альвеолярный гребень, сколько выполняет активную роль в моделировании костной ткани при наличии силового воздействия. При эндопародонтальном

поражении сокращение площади апикального периодонта и снижении высоты альвеол при неизменной по силе нагрузке величина напряжения увеличивается, уменьшается адаптационно-компенсаторный потенциал опорного аппарата зуба. В ряде исследований постоянное жёсткое фиксирование подвижных зубов авторы считают нецелесообразным при наличии репаративной активности в периодонте [7, 10, 11]. Авторы советуют временное шинирование пораженных зубов при эндодонтических патологических процессах и травматической окклюзии, чтобы сохранить физиологическую подвижность, необходимую для ускорения заживления и восстановления пространственной ориентации и стабильного функционирования периодонтальных связок. Временное шинирование при ЭПС позволяет добиться лечебно-охранительного режима, поскольку снимает с тканей периодонта травмирующий фактор функции жевания и фактор подвижности зубов, максимально снимаются вертикальная и горизонтальная нагрузки [7]. С этой целью адекватно могут использоваться адгезивные волоконные шинирующие мостовидные протезы, обеспечивающие надежную фиксацию подвижных зубов с хорошими эстетическими качествами.

Целью настоящего исследования явилось повышение клинической эффективности лечения больных с ЭПС за счет включения в комплекс лечебных мероприятий ортопедической реабилитации адгезивными волоконными шинирующими мостовидными протезами.

Материалы и методы исследования

В клиническую группу были объединены 116 пациентов с ЭПС: наличием ХГП и одновременно с признаками хронического верхушечного периодонтита. Возраст больных в клинической группе колебался от 19 до 53 лет, в среднем составив $45,3 \pm 1,9$ лет. Количество женщин было 51 (43,7%), а мужчин – 65 (56,3%).

Все больные с ЭПС были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ортопедических мероприятий (избирательное пришлифовывание и временное шинирование зубов). 1 подгруппу составляли пациенты, у которых ортопедическая реабилитация входила в комплекс лечебных мероприятий и контролировалась пародонтологом. Во 2 подгруппу были объединены пациенты, у которых ортопедическая реабилитация не проводилась. Распределение больных ЭПС по подгруппам с учетом степени тяжести ХГП отражено в таблице 1.

Таблица 1.

Распределение больных ЭПС 1 и 2 подгрупп с учетом степени тяжести ХГП

Подгруппа	Тяжесть ХГП у больных с ЭПС			Всего
	легкая	средняя	тяжелая	
1	-	45 (54,9%)	18 (66,7%)	63 (54,5%)
2	6 (100%)	37 (45,1%)	10 (33,3%)	53 (45,5%)
Всего	6 (100%)	82 (100%)	24 (100%)	116 (100%)

Эффективность своевременной ортопедической реабилитации определяли путем сравнительного анализа динамики индексной оценки состояния и кровоснабжения тканей пародонта в двух подгруппах с учетом тяжести ХГП.

Для сравнительной оценки эффективности использования временно шинирования зубов при лечении ЭПС была использована методика «5x5», разработанная Белоусовым Н.Н. [1]. На пяти этапах наблюдения за больными оценивали состояние пародонта: 1 этап – через 2 недели лечения, 2 этап – через 1 месяц, 3 этап – через 3 месяца, 4 этап – через 12 месяцев, 5 этап – через 18 месяцев от начала лечения. Состояние пародонта оценивали по пяти показателям в баллах: 1) подвижность зубов; 2) восстановление зубодесневого прикрепления; 3) рентгенологическая картина; 4) состояние реактивности микрососудистого русла пародонта; 5) состояние кровоснабжения тканей пародонта. Балльная оценка проводилась в сравнении с показателями до лечения и между этапами.

Подвижность зубов оценивали по шкале Миллера по модификации Fleszar T.J. Восстановление зубодесневого прикрепления оценивали по динамике изменения величины потери зубодесневого прикрепления и глубины пародонтального кармана. При рентгенологическом исследовании по этапам анализировали резорбцию корней, расширение периодонтальной щели, наличие зубного камня, изменение альвеолярной кости, определяли индекс деструкции альвеолярной кости (индекс Фукса).

При изучении состояния реактивности микрососудистого русла пародонта из всех показателей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), в соответствии с рекомендациями Е.К.Кречиной с соавт. (2016) было выбрано среднее арифметическое значение уровня микроциркуляции (М) [3]. При определении реактивности микрососудов вычисляли амплитуду снижения кровотока при холодной пробе. Состояние кровоснабжения тканей пародонта оценивали по величине уровня микроциркуляции М в динамике.

Для суммарной оценки влияния временного шинирования зубов на общий эффект лечения ЭПС, по методике Белоусова Н.Н. (2009) балльная оценка признаков проводилась именно в динамике в сравнении с показателями до лечения [1]. Поскольку у больных ЭПС с легкой степенью тяжести ХГП шинирование не проводили, то результаты этих пациентов в сравнительном аспекте не анализировали.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни ввиду отличия распределения показателей от нормального. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Результаты

Уровень зубодесневого прикрепления является основным показателем эффективности проводимого лечебного вмешательства при патологии пародонта. Уменьшение величины потери прикрепления в динамике у пациентов с ЭПС двух подгрупп отражало благоприятную динамику лечения в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

Таблица 2.

Динамика величины потери зубодесневого прикрепления (мм) у больных ЭПС с учетом наличия временного шинирования зубов и тяжести ХГП

Тяжесть ХГП при ЭПС	Подгруппа	Этап наблюдения					
		Исходно	1 (чз 2 нед)	2 (чз 1 мес)	3 (чз 3 мес)	4 (чз 12 мес)	5 (чз 18 мес)
Средняя (n=82)	1 (n=45)	7,1±0,5	-	-	2,9±0,3*	2,3±0,2*	2,2±0,4*
	2 (n=37)	7,2±0,6	-	-	4,3±0,5*	3,5±0,3*	3,6±0,5*
p ₁₋₂		>0,05			<0,05	<0,05	<0,05
Тяжелая (n=24)	1 (n=16)	8,2±0,4	-	-	4,4±0,4*	3,6±0,2*	3,4±0,3*
	2 (n=8)	8,3±0,7	-	-	5,8±0,6*	5,5±0,4*	4,8±0,6*
p ₁₋₂		>0,05			<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с исходными результатами при p<0,05

При средней степени тяжести ХГП и наличии временного шинирования зубов величина потери зубодесневого прикрепления через 3 мес.

сократилась на 59% ($p < 0,05$) и составила $2,9 \pm 0,3$ мм и далее снизилась до $2,3 \pm 0,2$ и $2,2 \pm 0,4$ мм к 12 и 18 мес., соответственно. При отсутствии временной ортопедической реабилитации величина потери зубодесневого прикрепления через 3 мес. сократилась на 40% ($p < 0,05$) и составила $4,3 \pm 0,5$ мм, а к 12 и 18 мес. соответствовала $3,5 \pm 0,3$ мм и $3,6 \pm 0,5$ мм. Через 3, 12 и 18 мес. от начала лечения в 1 подгруппе величина потери зубодесневого прикрепления по сравнению с исходным уровнем снизилась, соответственно, на 59% ($p < 0,05$), 68% ($p < 0,05$) и 69% ($p < 0,05$), а в подгруппе Б – на 40% ($p < 0,05$), 51% ($p < 0,05$) и 50% ($p < 0,05$).

При тяжелой степени тяжести ХГП через 3, 12 и 18 мес. в 1 подгруппе по сравнению со 2 подгруппой величина потери зубодесневого прикрепления была ниже, соответственно, на 24% ($p < 0,05$), 35% ($p < 0,05$) и 29% ($p < 0,05$), соответственно. Ограничение потери зубодесневого прикрепления в динамике наблюдения за больными ЭПС было наиболее эффективным в 1 подгруппе при средней степени тяжести ХГП.

Следовательно, прирост зубодесневого прикрепления, который является ключевым клиническим показателем эффективности лечения патологии пародонта, был более выражен при включении в комплекс лечения временного шинирования зубов. При наличии шинирования у больных ЭПС и тяжелой степенью тяжести ХГП индекс подвижности зубов был статистически значимо ниже во все периоды наблюдения как в раннем, так и отдаленном периодах. При отсутствии шинирования зубов достоверное снижение показателя произошло только через 3 мес. от начала лечения. При рентгенологическом исследовании после комплексного лечения, с включением временного шинирования зубов, через 6–12 месяцев прозрачность костной ткани уменьшилась, появился более четкий контур межкорневых перегородок, крупнопетлистость ее стала менее выраженной, что свидетельствует об увеличении плотности костной ткани. При тяжелой степени тяжести ХГП при рентгенологическом исследовании после комплексного лечения в обеих группах наблюдалась стабилизация деструктивных процессов в костной ткани альвеолярных отростков и частей, прекращалось образование новых очагов деструкции и костных карманов. Временное шинирование зубов при ЭПС благоприятно сказывалось на ограничении деструкции альвеолярной кости. Реактивность микрососудов по ходу наблюдения за больными снижалась во всех подгруппах. Но в 1 подгруппе как при средней, так и при тяжелой степени тяжести ХГП при наличии временного шинирования снижение амплитуды реакции микрососудов на холод было выражено в большей мере. Таким образом, у больных 1 подгруппы реактивность микрососудов, слу-

жащая патогенетической основой для развития застойной гипермии, эффективно ограничивалась. У пациентов 1 подгруппы статистически значимое повышение кровотока на 25% ($p < 0,05$) наблюдалось уже через 1 мес. от начала лечения, а в подгруппе Б – только через 3 мес. (на 21%). Повышение уровня кровотока в 1 подгруппе превышало по амплитуде изменение уровня микроциркуляции во 2 подгруппе. По результатам суммарной оценки динамики подвижности зубов, глубины пародонтальных карманов, величины зубодесневого прикрепления, деструкции альвеолярной кости, реактивности микрососудов и уровня микроциркуляторного обеспечения тканей пародонта был вычислен коэффициент эффективности лечения в подгруппах больных с учетом наличия временного шинирования зубов и тяжести ХГП, величины которого представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Значения коэффициентов эффективности лечения у больных ЭПС с учетом наличия временного шинирования зубов и тяжести ХГП

Тяжесть ХГП при ЭПС	Подгруппа	Коэффициент эффектив. лечения
Средняя (n=82)	1 (n=45)	0,64±0,08
	2 (n=37)	0,40±0,05
P ₁₋₂		<0,05
Тяжелая (n=24)	1 (n=16)	0,50±0,04
	2 (n=8)	0,37±0,06
P ₁₋₂		<0,05

У больных ЭПС со средней тяжестью ХГП при наличии временного шинирования зубов суммарный коэффициент эффективности лечения составил 0,64±0,08 баллов, а при отсутствии ортопедической реабилитации был ниже – 0,40±0,05 баллов. При тяжелой степени тяжести ХГП в 1 подгруппе итоговый коэффициент эффективности лечения составил 0,50±0,04 баллов, а во 2 подгруппе – 0,37±0,06 баллов.

При наличии временного шинирования зубов у больных ЭПС со средней тяжестью поражения пародонта коэффициент эффективности лечения был на 60% ($p < 0,05$) выше, а при тяжелом поражении пародонта – на 35% ($p < 0,05$) выше. Сопряжение между эффективностью лечения ЭПС по результатам клинико-рентгенологического исследования и применением ортопедической реабилитации больных путем избирательного пришлифовывания зубов и их временного шинирования изучали методом построения таблиц сопряженности и расчета критерия согласия Пирсона. Статистическая матрица для анализа представлена в таблице 4.

Таблица 4.

**Оценка влияния временного шинирования зубов
на клинико-рентгенологические результаты комплексного лечения
у больных с ЭПС через 18 мес.**

Достижение клинико-рентгенологической реконвалес.	Временное шинирование зубов		Всего
	Присутствует	Отсутствует	
Присутствует	55 (88,5%)	36 (68,6%)	89
Отсутствует	8 (11,5%)	17 (31,4%)	23
Всего	63 (100%)	53(100%)	116
χ^2, p	$\chi^2=5,57; p=0,018$		
Коэффициент контингенции	0,22		

Критерий согласия Пирсона между эффективностью лечения больных ЭПС и наличием временного шинирования зубов составил 5,57, превышал критическую величину и его достоверность была статистически значимой ($p=0,018$), что позволило сформировать заключение о сопряжении двух процессов – успешности клинико-рентгенологической реконвалесценции у больных с ЭПС и своевременной ортопедической реабилитацией.

Таким образом, временное шинирование зубов оказывает благоприятное воздействие на эффективность лечения больных ЭПС: более быстрыми темпами и с большей выраженностью снижалась патологическая подвижность зубов, глубина пародонтальных карманов, эффективно ограничивалась потеря зубодесневого прикрепления, деструкция альвеолярной кости, улучшалось микроциркуляторное обеспечение тканей пародонта. Данное обстоятельство является обоснованием для рекомендации временного шинирования зубов для повышения эффективности лечения больных с ЭПС.

Выводы

1. При наличии временного шинирования зубов у больных ЭПС со средней и тяжелой степенью тяжести поражения пародонта коэффициент эффективности лечения был на 60% ($p<0,05$) и 35% ($p<0,05$) выше по сравнению с больными, в комплекс лечения которых не входила ортопедическая реабилитация.
2. Для повышения эффективности лечения ЭПС рекомендуется в комплекс лечебных вмешательств включать временное шинирование зубов.

Список литературы

1. Белоусов Н.Н. Определение эффективности шинирования зубов при тяжелых формах воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2009. № 1. С. 8–10.
2. Журавлев В.А., Казакова А.В. Методы фиксации подвижных зубов при лечении хронического генерализованного пародонтита // Проблемы стоматологии. 2014. №2. С. 4–8.
3. Кречина Е.К., Зорина О.А., Молчанов А.М., Шилов А.М. Нарушения микроциркуляции в тканях пародонта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в сочетании с метаболическим синдромом // Стоматология. 2016. N 1. С. 27–30.
4. Мухамеджанова Л.Р. Оценка распространенности и структура эндодонто-пародонтальных поражений: значение в клинической практике // Клиническая стоматология. 2011. № 2. С. 99–101.
5. Маланин И.В. Клиника, диагностика и лечение эндодонтических и пародонтологических патологий: Монография. Издательский дом «Плехановец». Краснодар, 2005. 436 с.
6. Митронин А.В. Оценка эффективности трансканального применения Коллапан-геля, содержащего антимикробные средства, в лечении деструктивных форм хронического периодонтита на основании данных молекулярно-генетических исследований / А.В. Митронин, В.Н. Царев // Труды IX съезда Стоматологической Ассоциации России. М., 2004. С. 166–169.
7. Мороз П.В. Эндодонтическое лечение в комплексной терапии эндодонто-пародонтального синдрома // Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции. М., 2004. С. 169–171.
8. Мороз П.В. Эндодонтическое лечение в комплексной терапии пародонтита / П.В. Мороз, Н.М. Гаджиев, С.Л. Кононенко // Главный врач Юга России. 2013. № 3 (34). С. 23.
9. Орехова Л.Ю. Влияние сочетанных поражений осложненного кариеса и воспалительных заболеваний пародонта на состояние зубочелюстной системы / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, В.А. Осипова, А.А. Бармашева // Пародонтология. 2004. № 2(31). С. 8–14.
10. Ряховский А.Н. Влияние механической нагрузки на ткани пародонта // Стоматология. 2010. №3. С. 72–75.
11. Силин А.В., Абрамова Н.Е., Леонова Е.В., Туманова С.А., Пастухова А.С. Диагностика и планирование эндо-пародонтальных поражений // Пародонтология. 2015. №3 (76). С. 74–80.
12. Сорокина Н.В. Эндодонтические вмешательства у больных пародонтитом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Смоленск. 2007. 22 с.

13. Harrington G.W., Steiner D.R. Periodontal-endodontic considerations // In: Walton R.E., Torabinejad M. Principles and practice of endodontics, 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2002, pp. 466–484.
14. Ingimarsson S., Von Arx T. A new splint technique in dental traumatology. // Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2002. Vol.112. N12, pp. 1263–1273.
15. Kerns D.G., Glickman G.N. Endodontic and periodontal interrelationships. In: Cohen S and Hargreaves K.M., Eds. Pathways of the pulp, 9th Ed. St. Louis: Mosby Inc. 2006, pp. 650–667.
16. Peeran S.W. Endo-Perio Lesions / S.W. Peeran, M. Thiruneervannan, K.A. Abdalla, M.H. Mugarbi // International journal of scientific & technology research. 2013. Vol. 2. N 5, pp. 268–274.
17. Rotstein I. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition / I. Rotstein, J.H. Simon // Endodontic Topics. 2006. N 13, pp. 34–56.
18. Rupf S., Kannengiesser S., Merte K., Pfister W., Sigusch B., Eschrich K. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in the periodontium and endodontium // Endo Dent. Traumatol. 2000. Vol.16, pp. 269–275.
19. Von Arx T. Splinting of traumatized teeth with focus on adhesive techniques. // J. Calif. Dent. Ass. 2005. Vol.33. N5, pp. 409–414.
20. Von Arx T., Filippi A., Buser D. Splinting of traumatized teeth with a new device: TTS (Titanium Trauma Splint) // Dent. Traumatol. 2001. Vol.17. N4, pp. 180–184.

References

1. Belousov N.N. *Parodontologiya*. 2009. № 1, pp. 8–10.
2. Zhuravlev V.A., Kazakova A.V. *Problemy stomatologii*. 2014. №2, pp. 4–8.
3. Krechina E.K., Zorina O.A., Molchanov A.M., Shilov A.M. *Stomatologiya*. 2016. N 1, pp. 27–30.
4. Mukhamedzhanova L.R. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2011. № 2, pp. 99–101.
5. Malan'in I.V. *Klinika, diagnostika i lechenie endodonticheskikh i parodontologicheskikh patologiy* [Clinic, diagnosis and treatment of endodontic and parodontological pathologies]. Izdatel'skiy dom «Plekhanovets». Krasnodar, 2005. 436 p.
6. Mitronin A.V., Tsarev V.N. *Trudy IX sezda Stomatologicheskoy Assotsiatsii Rossii* [Proceedings of the IX Congress of the Stomatological Association of Russia]. M., 2004, pp. 166–169.
7. Moroz P.V. *Materialy XIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Materials of the XIII All-Russian Scientific and Practical Conference]. M., 2004, pp. 169–171.

8. Moroz P.V., Gadzhiev N.M., Kononenko S.L. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2013. № 3 (34). P. 23.
9. Orekhova L.Yu., Kudryavtseva T.V., Osipova V.A., Barmasheva A.A. *Parodontologiya*. 2004. № 2(31). P. 8-14.
10. Ryakhovskiy A.N. *Stomatologiya*. 2010. №3, pp. 72–75.
11. Silin A.V., Abramova N.E., Leonova E.V., Tumanova S.A., Pastukhova A.S. *Parodontologiya*. 2015. №3 (76), pp. 74–80.
12. Sorokina N.V. *Endodonticheskie vmeshatel'stva u bol'nykh parodontitom* [Endodontic interventions in patients with parodontitis]. Smolensk. 2007. 22 p.
13. Harrington G.W., Steiner D.R. Periodontal-endodontic considerations // In: Walton R.E., Torabinejad M. *Principles and practice of endodontics*, 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2002, pp. 466–484.
14. Ingimarsson S., Von Arx T. A new splint technique in dental trauma-tology. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2002. Vol.112. N12, pp. 1263–1273.
15. Kerns D.G., Glickman G.N. Endodontic and periodontal interrelation-ships. In: Cohen S and Hargreaves K.M., Eds. *Pathways of the pulp*, 9th Ed. St. Louis: Mosby Inc. 2006, pp. 650–667.
16. Peeran S.W. Endo-Perio Lesions / S.W. Peeran, M. Thiruneervannan, K.A. Abdalla, M.H. Mugerabi. *International journal of scientific & technology research*. 2013. Vol. 2. N 5, pp. 268–274.
17. Rotstein I. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition / I. Rotstein, J.H. Simon. *Endodontic Topics*. 2006. N 13, pp. 34–56.
18. Rupf S., Kannengiesser S., Merte K., Pfister W., Sigusch B., Eschrich K. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in the periodontium and endodontium. *Endo Dent. Traumatol*. 2000. Vol.16, pp. 269–275.
19. Von Arx T. Splinting of traumatized teeth with focus on adhesive tech-niques. *J. Calif. Dent. Ass*. 2005. Vol.33. N5, pp. 409–414.
20. Von Arx T., Filippi A., Buser D. Splinting of traumatized teeth with a new device: TTS (Titanium Trauma Splint). *Dent. Traumatol*. 2001. Vol.17. N4, pp. 180–184.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Мороз Павел Владиславович, к.м.н., доцент, заведующий кафедры сто-матологии №1

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Уч-реждение Высшего Образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Рос-сийской Федерации

ул. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация
sarmat-300@yandex.ru

Проходная Виктория Александровна, д.м.н. доцент, профессор кафедры стоматологии №1

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ул. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

ms.victoria111@mail.ru

Биркина Юлия Алексеевна, ассистент кафедры стоматологии №1

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ул. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

birkinayuliya@mail.ru

Чистякова Софья Владимировна, ассистент кафедры стоматологии №1

Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ул. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

sonya506@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Moroz Pavel Vladislavovich, CMS, Assistant Professor, Head of the Department of Stomatology №1

Rostov State Medical University

29, Nakhichevanskij Str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

sarmat-300@yandex.ru

Prokhodnaya Viktoriya Aleksandrovna, DMS, Assistant Professor, Professor of the Department of Stomatology №1

Rostov State Medical University

29, Nakhichevanskij Str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

ms.victoria111@mail.ru

Birkinayuliya Yulia Alekseevna, CMS, Assistant of the Department of Stomatology №1

Rostov State Medical University

29, Nakhichevanskij Str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

birkinayuliya@mail.ru

Chistyakova Sofia Vladimirovna, Assistant of the Department of Stomatology №1

Rostov State Medical University

29, Nakhichevanskij Str., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

sonya506@mail.ru

ORCID: 0000-0002-0742-3802

ResearcherID: U-4148-2017

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-39-50

УДК 616.155.194:618(470.21)

АНЕМИЯ, КАК НАРУШЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВОГО И ПОСЛЕРОВОДОГО ПЕРИОДОВ ЖЕНЩИН МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Крыштон В.А., Иванова И.В.

Цель: выявить роль анемии, как фактора нарушения течения беременности, родов и послеродового периодов женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Задачи: выявить частоту встречаемости анемии, как сопровождающие беременности, и анемии, как нарушения родового и послеродового периодов, у женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы: Исследование проводилось на базе ГОБУЗ «Мурманский областной перинатальный центр». Материалами для исследования явились статистические отчеты «Сведения о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам» формы № 32 за период 2013–2016 года, в частности такие разделы, как «Контингенты беременных, проживающих в районе обслуживания учреждения» и «Родовспоможение».

Для проведения исследования был использован метод статистического анализа данных. Был рассчитан процент женщин, у которых анемия наблюдалась как сопровождение беременности, и процент рожениц и родильниц, у которых родовой и послеродовой периоды были нарушены анемией. Так же для подтверждения достоверности полученных результатов был рассчитан хи-квадрат.

Результаты: В исследовании рассматривается отдельно анемия, как сопровождение беременности, и анемия, как нарушение родового и послеродового периодов женщин Мурманской области.

Средний процент женщин Мурманской области в период с 2013 года по 2016 год, беременность которых сопровождалась анемией, составил 42%, что на 10% ниже средних значений по литературным источникам. Таким образом, в 2013 году такое патологическое состояние было зарегистрировано у 27% беременных, в 2014 году – у 34%, к 2015 году их количество составило 45%, в 2016 году – 62%.

Частота встречаемости анемии в период с 2013 по 2016 года, как осложнения родового и послеродового периодов, составляет 9%, что превышает средние значения на 5%. В 2013, 2015 и 2016 годах количество рожениц и родильниц Мурманской области, родовой и послеродовой периоды которых были нарушены анемией, составляло 10%. В 2014 году их количество было ниже, что составило 7% от всех рожениц и родильниц.

Заключение: *Частота встречаемости анемии, как сопровождения беременности женщин Мурманской области, меньше средних показателей, выявленных в других областях России, а частота встречаемости анемии, как нарушения родов и послеродового периода, превышает средние значения.*

Ключевые слова: *анемия; беременность; родовой период; послеродовой период.*

ANEMIA AS A FACTOR OF THE PREGNANCY DISORDER, AS WELL AS OF DISORDERS IN THE LABOR STAGE AND POSTPARTUM PERIOD AMONG WOMEN LIVING IN THE EXTREME NORTH (THE CASE OF THE MURMANSK REGION)

Krysh-top V.A., Ivanova I.V.

Objective. *The research aims at revealing the role of anemia as a factor of the pregnancy disorder, as well as of disorders in the labor stage and postpartum period among women living in the Extreme North.*

Tasks: *to reveal the frequency of occurrence of anemia as pregnancy attending, and anemias as violations of the patrimonial and postnatal periods, at the women living in conditions of Far North.*

Methods and materials. *The study was held at the State Regional Budgetary Healthcare Institution of the “Murmansk regional perinatal center”. Statistical reports on the medical care for pregnant women and women in childbirth (Form No.32, 2013–2016) and, in particular, sections “Groups of pregnant women living in the service area” and “Obstetric aid” were used as a practical base of the research.*

For carrying out a research the method of the statistical analysis of data has been used. The percent of women at whom anemia was observed as pregnancy maintenance, and percent of women in labor and women in childbirth at whom patrimonial and postnatal the periods have been broken by anemia has been calculated. Also for confirmation of reliability of the received results the chi-square has been calculated.

Results. *Anemia as a separate phenomenon accompanying pregnancy and anemia as a disorder in the labor stage and the postpartum period among women living in the Murmansk region were studied in the research.*

In 2013–2016, the average percentage of women of the Murmansk region who had anemia during their pregnancies amounted to 42%. That is 10% lower than the average values from topical publications. Thus, 27% pregnant women had this condition in 2013, 34% in 2014, 45% by 2015 and 62% in 2016.

In 2013–2016, the occurrence frequency of anemia as a complication in the labor stage and the postpartum period amounted to 9%. That exceeds the average values by 5%. In 2013, 2015 and 2016 the number of parturient women and women in childbirth in the Murmansk region who had anemia in the labor stage and the postpartum period made up as much as 10%. In 2014, there were 7% of such cases.

Conclusion. *The occurrence frequency of anemia as of an accompanying condition during pregnancy among women of the Murmansk region is lower than the average values from other regions of Russia. Occurrence frequency of anemia as of a disorder in the labor stage and the postpartum period is exceeds the average values.*

Keywords: *anemia; pregnancy; labor stage; postpartum period.*

Введение

Анемия весьма распространенный клиничко-гематологический синдром, обусловленный снижением концентрации гемоглобина и в большинстве случаев эритроцитов в крови. Данный синдром может быть сопутствием или следствием различных болезней, и наблюдаются определенные периоды и циклы у женщин [6, с. 380].

Анемия является одной из более распространенных патологий, возникающих во время беременности. Возникновение клиничко-гематологического синдрома нельзя предугадать, так как этиология данной патологии разнообразна, она не зависит от социального статуса и материального положения женщины. Причинами появления анемии во время беременности могут быть дефицит фолиевой кислоты и белка, сидеропения,

различные гинекологические заболевания, частые беременности и роды, различные иммунологические процессы, кислородное голодание, нарушение гормонального баланса, неправильное питание и многое другое [6, с. 382; 7, с. 12; 10, с. 38–39].

По литературным данным, клинико-гематологический синдром в России наблюдается в среднем у 50% беременных [14, с. 292].

Женщины, беременность которых сопровождается анемией, испытывают слабость, могут наблюдаться отдышка, головокружения и обмороки, недостаток различных ферментов. У них могут выпадать волосы, появляться трещины в углах рта, легко ломаться ногти [17, с. 202]. Возникает риск преждевременного прерывания беременности, задержки роста и гипоксии плода, преждевременной отслойки плаценты [16, с. 211].

Исследования российских ученых показывают, что у 4% женщин родовой и послеродовой период вследствие анемии может быть осложнен [14, с. 292]. У рожениц может наблюдаться слабость родовой деятельности. Возникает риск преждевременной отслойки плаценты, кровотечений и в родовом и послеродовом периоде [16, с. 218]. У женщин детородного возраста, проживающих в Мурманской области, анемии проявляется чаще, чем в среднем по России [20, с. 18]. Это может быть связано и с кислородной недостаточностью и с продолжительным периодом полярной ночи.

Цель исследования

Выявить роль анемии, как фактора нарушения течения беременности, родов и послеродового периодов женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Задачи

Выявить частоту встречаемости анемии, как сопровождение беременности, и анемии, как нарушения родового и послеродового периодов, у женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГОБУЗ «Мурманский областной перинатальный центр». Материалами для исследования являлись статистические отчеты формы №32 (годовая) «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2013, 2014, 2015 и 2016 года. Данные отчеты содержат три раздела: «Контингенты беременных, проживающих в районе обслуживания учреждения», «Родовспоможе-

ние», «Сведения о родившихся». В нашем исследовании мы использовали два раздела, а именно раздел «Контингенты беременных, проживающих в районе обслуживания учреждения» – подраздел «Заболевания и патологические состояния, предшествовавшие или возникшие во время беременности» и раздел «Родовспоможение» – подраздел «Заболевания, осложнившие роды (осложнения родов и послеродового периода).

Объектом исследования были беременные женщины, роженицы и родильницы детородного возраста, проживающие в условиях Крайнего Севера (Мурманская область). Количество респондентов всего составило 13475 человек, из них 4213 женщин наблюдались в ГОБУЗ «Мурманский областной перинатальный центр» во время беременности и 9262 женщин рожали в данном учреждении. Исследование проводилось на базе ГОБУЗ «Мурманский областной перинатальный центр».

В исследовании были использованы методы статистической обработки данных. Статистическая обработка данных осуществлялась вручную. В исследовании рассматривались отдельно анемия, как сопровождение беременности, и анемия, как нарушение родового и послеродового периодов женщин Мурманской области. В ходе исследования было сформировано восемь выборок по годам, из них четыре выборки – для определения частоты встречаемости анемии, как сопровождения беременности, и четыре выборки – для определения частоты встречаемости анемии, как нарушения родов и послеродового периода. Для выявления частоты встречаемости исследуемых патологий были рассчитаны проценты женщин, у которых анемия наблюдалась во время беременности, и проценты женщин, у которых роды и послеродовой период были осложнены анемией за 2013, 2014, 2015 и 2016 года отдельно. Так же были рассчитаны средние частоты встречаемости анемии, как сопровождения беременности, и анемии, как нарушения родового и послеродового периодов, отдельно в период с 2013 по 2016 года, и ожидаемые частоты встречаемости данных патологий в соответствии со среднестатистическими российскими значениями. Для проверки достоверности полученных данных был рассчитан критерий согласия Хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали различиями при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании мы выявили частоту встречаемости анемии, как сопровождения беременности и как осложнения родового и послеродового периодов, в период с 2013 по 2016 года на базе данных ГОБУЗ

«МОПЦ» (таблица 1). Исследование касалось женщин, которые наблюдались в консультации ГОБУЗ «МОПЦ» по месту проживания: общее количество респондентов составило 4213 человек, из них анемия наблюдалась у 1762 (41,8%). Количество респондентов, которые рожали в ГОБУЗ «Мурманский областной перинатальный центр», составило 9262 человек, из них родовой и послеродовой период был осложнен анемией у 875 женщин (9,45%). В таблице 1 представлены данные по годам исследования и ожидаемые частоты встречаемости анемии согласно средним значениям.

Таблица 1.

Динамика показателей, связанных с анемией, у беременных женщин Мурманской области в период с 2013 по 2016 гг.

Год	Всего поступило под наблюдение в консультации (чел.)	Наблюдалась анемия во время беременности (чел.)	Женщины, беременность которых сопровождалась анемией (%)	Предполагаемое количество женщин, беременность которых сопровождалась анемией (чел.)	Всего родивших женщин (чел.)	Наблюдалась анемия, как нарушение родового и послеродового периодов (%)	Женщины, родовой и послеродовой период которых были осложнены анемией (чел.)	Предполагаемое количество женщин, родовой и послеродового периоды которых были нарушены анемией (чел.)
2013	1062	288	27,19%	531	2188	221	10,10%	87
2014	1020	348	34,11%	510	2218	156	7,03%	89
2015	1171	532	45,43%	586	2575	260	10,09%	103
2016	960	594	61,86%	480	2281	238	10,43%	91

В 2013 году анемия, как сопровождение беременности, наблюдалась у 27,19% беременных женщин. К 2014 года их количество возросло до 34,11%. В 2015 года данное патологическое состояние наблюдалась у 532 беременных из 1171, что составило 45,43%. В 2016 году наблюдалось наибольшее количество женщин, чья беременность сопровождалась анемией – 61,86%. Средняя частота встречаемости анемии за исследуемый период, как сопровождение беременности, составила 42,14% (рис. 1). Проведенные расчеты показывают тенденцию увеличения исследуемого показателя.



Рис. 1. Сравнение показателей по Мурманской области со средними значениями (анемия, как сопровождение беременности)

В 2013 году из 2218 рожениц и родильниц анемия, как осложнение родового и послеродового периодов, диагностировалась у 238 женщин, что составило 10,10% от общего числа респондентов. К 2014 году процентное количество рожениц и родильниц, перенесших затруднения родового и послеродового периодов вследствие анемии, снизилось до 7,03%. Встречаемость анемии выросла в 2015 и 2016 годах, в 2015 году анемия осложнила роды и послеродовой период у 10,09% женщин, в 2016 – у 10,43%. Средняя частота встречаемости анемии, как нарушения родов и послеродового периода составила 9,41% (рис. 2). Тенденции на увеличение по данному показателю не было выявлено.

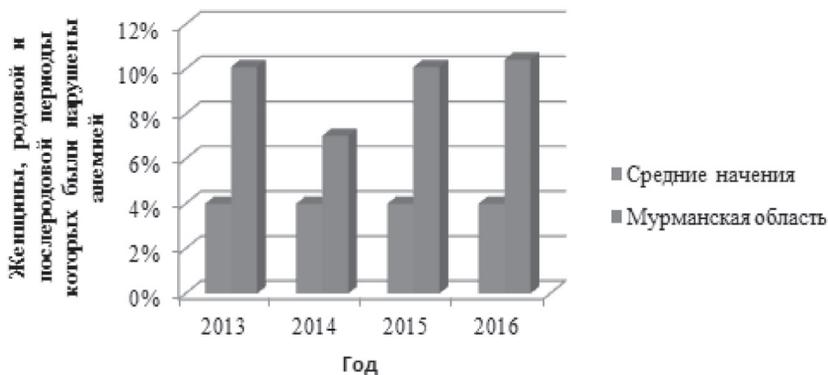


Рис. 2. Сравнение показателей по Мурманской области и средних значений (анемия, как нарушение родового и послеродового периодов)

В период с 2013 по 2016 года средняя частота встречаемости анемии, как сопровождения беременности, составила 42,14%, данный показатель является ниже средних значений на 9,85%. Средняя частота встречаемости анемии, как нарушения родов и послеродового периода женщин Мурманской области, составила 9,41%, что превышает средние значения на 5,41%. Наше исследование позволяет говорить об увеличении доли анемии у рожавших женщин в условиях Крайнего Севера, особенно в послеродовой период.

Достоверность полученных данных была проверена на основе критерия согласия Хи-квадрат Пирсона, с помощью сравнения фактически полученных и теоретически ожидаемых данных.

Гипотеза «Частота встречаемости анемии при беременности у женщин Мурманской области превышает средние значения» была подтверждена, так как $\chi_{\text{экс}} > \chi_{\text{крит}} (194,72 > 11,3)$, различия между фактическими и ожидаемыми частотами достоверны при $p < 0,05$.

Гипотеза «Частота встречаемости анемии, как нарушения родового и послеродового периодов, у женщин Мурманской области превышает средние значения» будет подтверждена, так как $\chi_{\text{экс}} > \chi_{\text{крит}} (733,5 > 11,3)$, различия между фактическими и ожидаемыми частотами достоверны при $p < 0,05$.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что частота встречаемости анемии, как сопровождения беременности женщин Мурманской области, меньше средних российских значений, а частота встречаемости анемии, как нарушения родов и послеродового периода, превышает средние значения.

Заключение

Резюмируя полученные данные, следует отметить, что частота встречаемости анемии, как сопровождения беременности, в период с 2013 по 2016 года ниже среднестатистических российских значений и составляет 42,14%, а частота встречаемости анемии, как нарушения родов и послеродового периода, в период с 2013 по 2016 года выше среднестатистических российских значений и составляет 9,41%.

Этиология данного патологического состояния весьма разнообразна, поэтому невозможно обосновать причинность наблюдаемых результатов. Врачи перинатального центра и женских консультаций обращают внимание беременных и родивших женщин на данную проблему, но наши данные показывают, что проблема существует и требует самостоятельного исследования.

Список литературы

1. Kumar, Advani, Sharan, Basharutallah, Al-lumai Pregnancy induced hemolytic anemia: an unexplained entity // *Annals of hematology*, 2001 vol. 80, no. 10, pp. 623–626.
2. Ouzounian J.G., Alsulyman O.M., Monteiro H.A., Songster G.S. The nonreactive nonstress test: predictive value for neonatal anemia in the isoimmunized pregnancy // *International journal of gynecology & obstetrics*, 1997 vol. 56, no. 1, pp. 101.
3. Pistorius L. R., Funk M., Pattinson R.C., Howarth G.R. Screening for anemia in pregnancy with copper sulfate densitometry // *International journal of gynecology & obstetrics*, 1996 vol. 52, no. 1, pp. 33–36.
4. Sarin A. R. Severe anemia of pregnancy, recent experience // *International journal of gynecology & obstetrics*, 1995 vol. 50, no. s2, pp. s45-s49.
5. Selo-ojeme D.O. Anemia in pregnancy: case control study of risk factors // *International journal of gynecology & obstetrics*, 1997 vol. 59, no. 1, pp. 54–54.
6. Апресян С.В. Особенности течения беременности и родов у женщин с анемией // *Вестник российского университета дружбы народов*. 2012. №7. С. 379–387.
7. Бобров С.А. Анемический синдром у беременных женщин: вопросы патогенеза, диагноза и лечения: Автореф. дис.канд. мед.наук. Санкт-Петербург, 2002. 12 с.
8. Буданов П.В. Дефицит железа у беременных – прагматичный подход к профилактике и терапии // *Трудный пациент*. 2014. Т. 12, № 1–2. С. 16–21.
9. Демихов В.Г. Лечебно-диагностическая тактика при лечении анемии беременных // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2004. Т. 3, №1. С. 44–49.
10. Демихов В.Г. Этиология и патогенез анемии беременных // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2004. Т. 3, №1. С. 36–42.
11. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии // *Медицинский совет*. 2015. №20. С. 58–63.
12. Костин И.Н., Испатова И.Д. Равняться на лучших! Переключка перинатальных центров России: итоги 2014 года // *Statuspraesens*. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016. №3. С. 17–24.
13. Леваков С.А., Кожурин Е.В. и др. Профилактика железодефицитных состояний во время беременности // *Клиническая практика*. 2010. №3. С. 76–83.
14. Логутова Л.С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения // *РМЖ*. 2016. №5. С. 290–293.

15. Мурашко А.В. Железодефицитная анемия во время беременности // Медицинский совет. 2013. №5. С. 94–101.
16. Радзинский В.Е. Акушерство: учебник / В.Е. Радзинский, А.М. Фукус. М.: ГЭОТАР-Мелиа, 2016. С. 211, 216–243.
17. Савельева Г.М. Акушерство: учебник / Г.М. Савельева, В.И. Кулаков, А.Н. Стрижаков и др. М.: Медицина, 2000. С. 186, 188–203, 210–232, 356.
18. Сокурт Т.Н., Дубровина Н.В. Железодефицитные состояния у беременных, их профилактика и лечение // Медицинский совет. 2014. №9. С. 64–67.
19. Таюпова И.М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности // Вестник башкирского университета. 2015. Т. 20, №3. С. 1100–1104.
20. Троценко А.А. Влияние окружающей среды на неспецифический иммунитет жителей Республики Карелия и Мурманской области: автореф. на соиск. ученой степ.канд. мед. наук. М., 2011. С. 17–45.
21. Якубова Е.Г., Сүплотова Л.А. и др. Влияние железодефицитной анемии в популяции беременных женщин на перинатальные исходы // Медицинская наука и образование Урала. 2010. Т. 11, № 3. С. 158–159.

References

1. Kumar, Advani, Sharan, Basharatallah, Al-lumai Pregnancy induced hemolytic anemia: an unexplained entity. *Annals of hematology*, 2001 vol. 80, no. 10, pp. 623–626.
2. Ouzounian J.G., Alsulyman O.M., Monteiro H.A., Songster G.S. The nonreactive nonstress test: predictive value for neonatal anemia in the isoimmunized pregnancy. *International journal of gynecology & obstetrics*, 1997 vol. 56, no. 1, pp. 101.
3. Pistorius L.R., Funk M., Pattinson R.C., Howarth G.R. Screening for anemia in pregnancy with copper sulfate densitometry. *International journal of gynecology & obstetrics*, 1996 vol. 52, no. 1, pp. 33–36.
4. Sarin A. R. Severe anemia of pregnancy, recent experience. *International journal of gynecology & obstetrics*, 1995 vol. 50, no. s2, pp. s45-s49.
5. Selo-ojeme D.O. Anemia in pregnancy: case control study of risk factors. *International journal of gynecology & obstetrics*, 1997 vol. 59, no. 1, pp. 54–54.
6. Apresyan S.V. *Vestnik rossiyskogo universiteta druzhby narodov*. 2012. №7, pp. 379–387.

7. Bobrov S.A. *Anemicheskiy sindrom u beremennykh zhenshchin: voprosy patogeneza, diagnoza i lecheniya* [Anemia syndrome in pregnant women: issues of pathogenesis, diagnosis and treatment]. Sankt-Peterburg, 2002. 12 p.
8. Budanov P.V. *Trudnyy patsient*. 2014. V. 12, № 1–2, pp. 16–21.
9. Demikhov V.G. *Voprosy gematologii/onkologii i immunologii v pediatrii*. 2004. V. 3, №1, pp. 44–49.
10. Demikhov V.G. *Voprosy gematologii/onkologii i immunologii v pediatrii*. 2004. V. 3, №1, pp. 36–42.
11. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. *Meditinskiiy sovet*. 2015. №20, pp. 58–63.
12. Kostin I.N., Ispatova I.D. *Statuspraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak*. 2016. №3, pp. 17–24.
13. Levakov S.A., Kozhurina E.V. et al. *Klinicheskaya praktika*. 2010. №3, pp. 76–83.
14. Logutova L.S. *RMZh*. 2016. №5, pp. 290–293.
15. Murashko A.V. *Meditinskiiy sovet*. 2013. №5, pp. 94–101.
16. Radzinskiy V.E., Fukus A.M. *Akusherstvo* [Obstetrics]. M.: GEOTAR-Melia, 2016, pp. 211, 216–243.
17. Savel'eva G.M., Kulakov V.I., Strizhakov A.N. et al. *Akusherstvo* [Obstetrics]. M.: Meditsina, 2000, pp. 186, 188–203, 210–232, 356.
18. Sokurt T.N., Dubrovina N.V. *Meditinskiiy sovet*. 2014. №9. S. 64–67.
19. Tayupova I.M. *Vestnik bashkirskogo universiteta*. 2015. V. 20, №3, pp. 1100–1104.
20. Trotsenko A.A. *Vliyanie okruzhayushchey sredy na nespetsificheskiy immunitet zhitel'ey Respubliki Kareliya i Murmanskoy oblasti* [Influence of the environment on the nonspecific immunity of the inhabitants of the Republic of Karelia and the Murmansk region]. M., 2011, pp. 17–45.
21. Yakubova E.G., Suplotova L.A. et al. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2010. V. 11, № 3, pp. 158–159.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Крыштоп Виктория Анатольевна, к.п.н., доцент, доцент кафедры естественных наук

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Мурманский арктический государственный университет»

ул. Капитана Егорова, 15, г. Мурманск, 183038, Российская Федерация

Kryshstop13@yandex.ru

Иванова Ирина Валерьевна, студент 4 курса бакалавриата по направлению подготовки «Биология»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Мурманский арктический государственный университет»

ул. Капитана Егорова, 15, г. Мурманск, 183038, Российская Федерация

irina.iv0106@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

KryshTOP Viktoriya Anatolyevna, PhD in Pedagogy, Associate Professor, Department of Natural Sciences

Murmansk Arctic State University

15, Kapitan Egorov Str., Murmansk, 183038, Russian Federation

KryshTOP13@yandex.ru

Ivanova Irina Valer'yevna, Student of the 4th year of bachelor's degree in the field of preparation "Biology"

Murmansk Arctic State University

15, Kapitan Egorov Str., Murmansk, 183038, Russian Federation

irina.iv0106@mail.ru

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-51-71

УДК 616.988:616-071.2:616-037:616.8-009:616-036.11

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЧАГОВОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Замятина Е.В.

Цель. Выявить основные клинические прогностические критерии ранней диагностики очаговой формы (ОФ) клещевого энцефалита (КЭ), создать модели бинарной логистической регрессии и составить диагностические алгоритмы, позволяющие дифференцировать очаговую и менингеальную формы (МФ) заболевания.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное клиническое исследование типа «случай-контроль» с анализом рутинных данных историй болезней 138 пациентов с подтвержденным диагнозом МФ и 26 больных ОФ острого КЭ. Все полученные данные были занесены в компьютерную базу данных, которая была подвергнута статистическому анализу с применением программного обеспечения Epi Info, версия 3.3.2 (США) и приложения Scorecard STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) для создания диагностических моделей. Оценка качества прогноза модели проведена с помощью ROC (receiver operating characteristic)-анализа.

Результаты. Проведенное исследование позволило выделить наиболее прогностически значимые для ранней диагностики ОФ параметры объективного и неврологического статусов. К ним можно отнести: возраст больного более 41 года, частоту пульса более 80 в мин, показатели систолического давления более 130 мм рт. ст., нарушение речи и сознания, функции черепных нервов, координации движений и исчезновение брюшных рефлексов. Кроме того, к числу дополнительных факторов существенно повышающих риск летального исхода при ОФ КЭ можно отнести наличие у больного сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и ожирение.

Заключение. На основе полученных данных созданы три модели и составлены диагностические алгоритмы, позволяющие улучшить тактику ведения больных за счет раннего прогнозирования развития ОФ КЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; очаговая форма; предикторы; модель логистической регрессии; ROC-анализ.

CLINICAL PREDICTIONAL CRITERIA FOR ENCEPHALITIC FORM OF ACUTE TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh N.N., Zamyatina E.V.

Background. *The aims of this study were to identify the main clinical predictors of mono(multi)focal encephalitis form (EF) of tick-borne encephalitis (TBE), develop binary logistic regression models, standardized questionnaire, and scoring system to differentiate between EF and meningeal form (MF) of this disease.*

Materials and methods. *A retrospective clinical case-control study was carried out to analyze routine data of the case history files of 138 MF patients and 26 patients with EF of TBE. All the data obtained were recorded in a computer database that was analyzed statistically using Epi Info software, version 3.3.2 (USA) and Scorecard STATISTICA 12.0 (StatSoft, USA) applications for development of diagnostic models. To assess the predictive power of the scorecard model, the ROC (receiver operating characteristic) curve analysis was carried out.*

Results. *The study enabled to identify the most significant predictors of physical and neurological examination for the early diagnosis of EF of TBE. These predictors included the following characteristics: the patient's age was more than 41 years, pulse rate was more than 80 per min, systolic arterial pressure was over 130 mm Hg, dysfunction of cranial nerves, speech, consciousness, coordination of movements, and the disappearance of abdominal reflexes. Moreover, diabetes, hypertension, ischemic heart disease, and obesity were the additional predictors that were able to significantly increase the risk of a lethal outcome in the EF patients.*

Conclusion. *As the results of this study three models were built and diagnostic scoring systems were developed to improve the management of the patients due to early prognosis for FEF of TBE.*

Keywords: *tick-borne encephalitis; encephalitic form; predictors; logistic regression model; ROC curve analysis.*

Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из наиболее распространенных природно-очаговых инфекций Западной и Восточной Сибири и, в особенности, Томской области [1]. Известно, что это заболевание может приводить к развитию очаговых форм (ОФ) с тяжелым поражением центральной нервной системы, высоким риском инвалидизации и летально-

го исхода. Одной из трудных проблем диагностики КЭ является раннее распознавание ОФ, которую в начале заболевания сложно дифференцировать от менингеальной формы (МФ) [2]. Одной из современных направлений диагностики некоторых тяжело протекающих инфекционных заболеваний является разработка компьютерных диагностических алгоритмов и шкал, которые могли бы использоваться практическими врачами для определения тяжести и прогнозирования исходов заболевания [3]. Поэтому целью данной работы было помощью комплексного ретроспективного статистического анализа рутинных данных историй болезни выявить основные клинические прогностические критерии ранней диагностики очаговой формы болезни и составить диагностические алгоритмы, позволяющие дифференцировать ОФ и МФ КЭ. Для полноценного выполнения вышеприведенной цели была поставлена задача проанализировать данные с помощью бинарной логистической регрессии, позволяющей создать модели оценочных алгоритмов.

Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне ретроспективного клинического исследования типа «случай-контроль» на базах клиники инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО Сибирского государственного медицинского университета и инфекционного отделения ОГАУЗ 3-ей Городской больницы г. Томска в период эпидсезонов КЭ в 2005–2016 годов. Мы включили в исследование 138 пациентов с подтвержденным диагнозом менингеальной формы (группа МФ) и 26 больных очаговой формой (группа ОФ) острого КЭ, в возрасте от 18 до 88 лет, которые были госпитализированы в выше названные стационары за период 10 лет. Среди больных ОФ преобладали больные менингоэнцефалитическим вариантом. Вместе с тем у 3 пациентов был диагностирован полиоэнцефаломиелитический вариант, а у 6 больных заболевание закончилось летальным исходом. Известно, что общепринятая клиническая классификация КЭ отсутствует. Мы использовали клиническую классификацию, предложенную в 2014 г Национальным научным обществом инфекционистов в клинических рекомендациях «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых». В соответствии с этой классификацией все клинически манифестно протекающие случаи заболевания разделяют на неочаговые, включающие лихорадочную и менингеальную формы, и очаговые формы, к которым относят менингоэнцефалитический, полиоэнцефалитический, полиоэнцефаломиелитический и полиомиелитический варианты [4].

Клиническая картина менингеальной формы характеризовалась сочетанием токсико-инфекционного, менингеального, гипертензионного и ликворологического синдромов (плеоцитоз смешанного или преимущественно лимфоцитарного характера более 10 клеток / мкл). Критериями отнесения случаев к очаговой форме (менингоэнцефалит) было доминирование в клинической картине общемозговых, центральных парезов, судорожных симптомов, расстройство сознания различной степени, вплоть до комы [4].

Во всех случаях диагноз был верифицирован методом твердофазного иммунофермерного анализа (ИФА) в случае обнаружения положительных титров сывороточных иммуноглобулинов (Ig) класса М или одновременно IgM и IgG к вирусу КЭ с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Кольцово, Россия). Исследование сыворотки крови проводили в динамике при поступлении больного в стационар (не ранее 6–7 дня от начала заболевания) и через 10–14 дней. Кроме того, для исключения сопутствующей патологии определялись титры IgM и IgG к боррелиям иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в сыворотке крови, выявлялась РНК энтеровирусов в спинномозговой жидкости с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также проводилось бактериологическое исследование ликвора на менингококк и группу условно-патогенных бактерий.

Информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех участников. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирского государственного медицинского университета» Минздрава РФ (протокол № 23 от 19.10.2015 г.) и проводилось в соответствии с правилами «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.) и «Правилами клинической практики» (Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.03).

Проведено изучение историй болезни, откуда получена информация об эпидемиологическом анамнезе, жалобах, объективном статусе и неврологическом статусе. Во время госпитализации наличие признаков оценивались и регистрировались ежедневно, что позволило оценить продолжительность основных симптомов. Вся полученная информация была занесена в базу данных, в которой были отражены: возраст, пол больного, данные эпидемиологического характера (наличие или отсутствие достоверных сведений о присасывании или нападении клеща, количество снятых с больного клещей, локализации укуса клеща на теле (голова, грудная клетка, живот, верхние и нижние конечности), проведение экстренной профилактики антибиотиками и донорским иммуноглобулином человека против клещевого энцефалита, продолжительность инкубационного пери-

ода); данные жалоб при поступлении больного в стационар (головная боль, головокружение, гиперестезия, тошнота, рвота, боли в мышцах, чувство онемения в конечности); показания температура тела, артериального давления, частоты пульса и дыхания; данные неврологического статуса (включавшие нарушение сознания, наличие судорожного синдрома, изменения речи, походки, пальце-носовой пробы, устойчивости в позе Ромберга, изменения объема движения тонуса и силы мышц в конечностях, парезы черепных нервов, глубокие и поверхностные рефлексы и менингеальные симптомы). Все выше перечисленные параметры в базе данных были представлены как количественные или качественные показатели в виде единицы в случае наличия симптома (признака) или нуля при его отсутствии.

Для обработки данных и статистического анализа применялось программное обеспечение STATISTICA 12.0 (StatSoft, США), а также Epi Info, версия 3.3.2 (Центр контроля и профилактики заболеваний, США) [5]. Различия качественных данных между группами были проанализированы с помощью критерия значимости гипотезы χ^2 или точного критерия Фишера, а также коэффициента взаимной сопряженности (K) [5]. Кроме того, некоторые результаты были представлены как $p \pm S_p$, где p – выборочная доля, а S_p – стандартная ошибка выборочной доли. При проверке статистических гипотез двусторонние значения $P < 0,05$ были интерпретированы как статистически значимые [5].

С помощью специализированных модулей приложения Scorecard программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) [6, 7], предназначенных для разработки и оценки моделей оценочных алгоритмов, были созданы алгоритмы диагностического поиска, позволяющие дифференцировать ОФ и МФ КЭ. Вначале была создана расширенная модель, включающая данные всех параметров, проанализированных в историях болезней. Затем с помощью модуля, определяющего информационную ценность каждого показателя, была дана оценка их прогностической силы и исключены все несущественные или избыточные переменные из первоначального набора параметров. В модуле анализа качественной переменной были подготовлены профили рисков и весовые коэффициенты доказательности для каждого показателя. На основе результатов модуля анализа качественной переменной и бинарной логистической регрессии в модуле Scorecard была создана оценочная система и сгенерирована шкала в баллах для каждой модели [6, 7]. Известно, что, бинарный логистический регрессионный анализ исследует связь между набором зависимых качественных переменных и независимой переменной, в качестве которой в данной работе послужили клинические

формы КЭ: для ОФ выбрано значение 1, а для МФ использовано значение 0 [6, 7]. Прогностическая оценка диагностической модели проведена с помощью последовательного статистического анализа Вальда и ROC (receiver operating characteristic)-анализа в координатах графиков «чувствительность–специфичность» с вычислением AUC (area under ROC curve) – площади под ROC-кривой и COV (cut-off value) – значения оптимального порога отсеечения переменной [8]. Кроме того, использованы стандартные критерии точности бинарных диагностических тестов (чувствительность, специфичность, отрицательные и положительные прогностические значения). Для оценки качества прогноза как отдельных изученных параметров, так и разработанных моделей использовалось определение площади под ROC-кривой AUC (варьирует в пределах 0–1). Среди клинических параметров был выполнен поиск наиболее информативных предикторов прогнозирования ОФ КЭ. Во внимание принимались показатели со «средним» ($AUC > 0,6$), «хорошим» ($AUC > 0,7$), «очень хорошим» ($AUC > 0,8$) и «отличным» качеством прогнозирования ($AUC > 0,9$) [8]. Для каждой модели проведен расчет cut-off оптимальных порогов отсеечения в баллах с учетом значений чувствительности и специфичности, которые соответствуют границам между интервалами показателей и позволяют достоверно разделить ОФ и МФ КЭ.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблицах 1 и 2 проанализированы основные параметры, полученные из историй болезней, которые имели статистически значимые отличия между группами больных с ОФ и МФ КЭ.

Таблица 1.

Анализ эпидемиологических и клинических предикторов очаговой формы клещевого энцефалита

Предикторы	Частота (%) в группах больных		ОШ (95%ДИ)	χ^2	P
	ОФ КЭ n=26	МФ КЭ n=138			
Эпиданамнез					
Возраст > 41 года	65,0	27,8	4,8 (1,6-14,3)	8,6	0,003
Возраст > 69 лет	25,0	3,7	8,7 (1,2-96,0)	5,4	0,019
Локализация присасывания клеща в области головы и шеи	35,0	3,70	14,0 (2,6-75,5)	13,4	0,0003
День поступления в стационар от начала болезни, > 14 дней	57,1	24,0	4,2 (1,23-14,36)	5,69	0,017

Окончание табл. 1.

Сопутствующие заболевания					
Число заболеваний ≥ 2	66,7	2,2	25,7 (7,2-91,8)	37,8	<0,001
Сахарный диабет	33,3	3,8	12,6 (3,9-40,8)	25,4	<0,001
Гипертоническая болезнь	37,5	5,1	11,2 (3,8-33,3)	25,7	<0,001
Ишемическая болезнь сердца	25,0	3,2	10,1 (2,80-36,6)	17,4	<0,001
Ожирение, ≥ 2 ст.	23,3	1,9	15,6 (3,8-64,7)	22,8	<0,001
Жалобы					
Продолжительность: • боли в спине > 19 дней	30,0	9,3	4,2 (1,1-15,8)	4,9	0,026
• тошноты ≥ 17 дней	65,0	38,9	2,9 (1,0-8,5)	4,0	0,045
• головной боли > 17 дней	75,0	48,2	3,2 (1,0-10,2)	4,3	0,039
• нарушения зрения ≥ 20 дней	35,7	7,4	6,9 (1,6-30,9)	7,8	0,0053
• чувства онемения в конечности ≥ 20 дней	35,7	12,9	3,7 (0,9-14,4)	3,9	0,047
• боли в мышцах ≥ 15 дней	60,0	29,6	3,6 (1,2-10,4)	5,7	0,016

Примечание: МФ – менингеальная форма; ОФ – очаговая (менингоэнцефлитическая) форма; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; P – значимость различий

В таблицах 1 и 2 приведены результаты изучения показателя отношения шансов (ОШ) для каждого параметра, которые показывают во сколько раз шанс иметь изучаемый признак в группе больных ОФ больше, чем в группе МФ КЭ.

Таблица 2.

**Анализ предикторов объективного и неврологического статусов
очаговой формы клещевого энцефалита**

Предикторы	Частота (%) в группах больных		ОШ (95% ДИ)	χ^2 или ТКФ	P
	ОФ КЭ n=26	МФ КЭ n=138			
Объективный статус					
СД, > 130 мм. рт. ст.	40,0	7,4	8,3 (2,1-32,3)	11,4	<0,001
ДД, > 80 мм. рт. ст.	42,1	5,6	12,4 (2,8-54,2)	14,7	<0,001
Частота пульса, > 80 в мин	60,0	5,6	25,5 (5,9-110,7)	26,8	<0,001
ЧД, ≥ 20 в мин	50,0	22,2	3,5 (1,2-10,4)	5,4	0,020

Окончание табл. 2.

Температура тела, $\geq 39,5$ °C	45,0	14,8	4,7 (1,5-14,9)	7,5	0,006
Продолжительность лихорадки ≥ 20 дней	56,3	24,1	4,1 (1,3-13,0)	5,9	0,014
Неврологический статус					
Нарушение сознания	83,3	13,4	32,5 (8,6-121,5)	44,2	<0,001
Дезориентация	50,0	5,6	17,0 (3,9-73,0)	16,9	<0,001
Нарушение координации движений	90,0	27,8	23,4 (4,8-113,3)	20,4	<0,001
Нарушение речи	75,0	3,7	78,0 (13,7-443,3)	32,0	<0,001
Нарушение функции ЧН	50,0	5,6	17,0 (3,9-73,0)	16,9	<0,001
Нистагм	80,0	29,6	9,5 (2,7-32,9)	15,1	<0,001
Нарушение произвольных движений	70,0	5,6	39,7 (8,8-179,0)	30,7	<0,001
Отрицательные брюшные рефлексы	60,0	3,7	39,0 (7,3-207,6)	26,6	<0,001
Симптом Ласега	73,3	7,4	34,4 (7,4-159,1)	26,2	<0,001
Выраженность РЗМ	81,8	46,3	5,2 (1,0-26,5)	4,6	0,032
Симптом Кернига	75,0	26,0	8,6 (2,6-27,9)	14,8	<0,001
Симптомы Брудзинского	45,0	20,4	3,2 (1,1-9,6)	4,5	0,034
Продолжительность: • дезориентации ≥ 3 дней	35,0	7,4	6,8 (1,7-26,5)	8,8	0,003
• нарушения координации ≥ 5 дней	90,0	27,8	23,4 (4,8-113,3)	20,4	<0,001
• нарушения функции ЧН ≥ 7 дней	85,0	40,7	8,2 (2,2-31,5)	9,8	0,001
• нарушения движений ≥ 4 дней	65,0	3,7	48,3 (8,9-260,4)	30,2	<0,001
• менингеальных симптомов ≥ 10 дней	45,0	9,3	8,0 (2,2-28,7)	12,15	<0,001

Примечание: МФ – менингеальная форма; ОФ – очаговая (менингоэнцефлитическая) форма; ОШ – отношение шансов; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; χ^2 – критерий «хи-квадрат»; P – значимость различий; ТКФ – точный критерий Фишера; СД – систолическое давление; ДД – диастолическое давление; ЧД – частота дыхания; ПНП – пальце-носовая проба; ЧН – черепные нервы; РЗМ – ригидность затылочных мышц

Установлено, что к числу параметров, имеющих прогностическое значение для развития ОФ КЭ можно отнести: возраст больного старше 41

года, локализацию присасывания клеща в области головы и шеи, срок поступления больного в стационар после начала заболевания не ранее 14 дня, число сопутствующих заболеваний у пациента 2 и более, а также наличие таких сопутствующих заболеваний как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ожирение (табл. 1). Установлено, что сахарный диабет регистрировался только у $3,8 \pm 19,1\%$ больных МФ болезни, у $11,1 \pm 31,4\%$ больных ОФ без летального исхода и у $83,3 \pm 37,3\%$ больных, у которых заболевание закончилось летально ($P < 0,05$). Гипертоническая болезнь и ИБС были диагностированы у $5,1 \pm 21,9\%$ и $3,2 \pm 17,5\%$ пациентов с МФ соответственно, у $22,2 \pm 41,5\%$ и $5,6 \pm 22,9\%$ больных ОФ без летального исхода и у $83,3 \pm 37,3\%$ умерших больных с ОФ ($P < 0,05$). Кроме того, ожирение 2 степени встречалось у $5,6 \pm 22,9\%$ выживших больных ОФ и у $50,0 \pm 50,0\%$ больных ОФ с летальным исходом ($P < 0,05$). Корреляционный анализ с использованием коэффициента взаимной сопряженности (K) позволил выявить статически значимую связь между числом сопутствующих заболеваний у больного и степенью выраженности нарушения сознания: ясное, оглушение, сопор, делирий или кома ($K = 0,64$, $P < 0,001$).

Кроме того, установлено, что у больных ОФ статистически значимо чаще, по сравнению с пациентами МФ, была продолжительность таких жалоб как миалгии (более 15 дней), боли в спине (более 19 дней), тошноты и головной боли (свыше 17 дней), чувства онемения конечности и нарушения зрения в виде диплопии или мелькания «мушек» (более 20 дней). Высокую прогностическую ценность как фактор риска ОФ имеют выявление у больного при поступлении в стационар систолического и диастолического давления выше 130 и 80 мм рт. ст. соответственно, частоты пульса выше 80 в мин, частоты дыхательных движений более или равно 20 в мин, а также повышения температуры тела выше или равно $39,5$ °С. В неврологическом статусе (табл. 2) в качестве диагностических критериев высокого риска развития ОФ следует обращать особое внимание на появление: дезориентации пациента, любую степень нарушения сознания (от оглушения до комы), нарушение речи (спутанная, нечленораздельная или отсутствует), нарушение координации движений, включающие патологическое изменение походки (пошатывание при ходьбе, ходьба с поддержкой или полная не возможность стоять или ходить), оценку выполнения позы Ромберга и пальце-носовой пробы; нарушение функции III, IV, VI, VII и XII пар черепных нервов; нарушение произвольных движений конечностей (снижение объема выполняемых движений,

силы мышц, появление гипо- или гипертонуса). Кроме того, у больных ОФ значительно чаще выявлялось отсутствие брюшных рефлексов, положительные симптомы Ласега, Вассермана, Кернига и Брузинского, а также грубая ригидность затылочных мышц. Показано, что пациенты с ОФ заболевания, по сравнению с МФ, статистически значимо чаще имеют продолжительность лихорадки более 20 дней, дезориентации более 3 дней, менингеальных симптомов более 10 дней, нарушение произвольных движений более 4 дней, нарушение координации движений более 5 дней и нарушение функции черепных нервов более 7 дней.

В таблице 3 приведены результаты ROC-анализа и с помощью определения AUC и COV с оценкой чувствительности и специфичности большинства изученных количественных показателей в качестве предикторов ОФ КЭ.

Установлено, что в день поступления больного в стационар «хорошее» качество прогноза высокого риска развития ОФ имели возраст больного более 41 года и систолическое давление выше 130 мм рт. ст.; «среднее» качество продемонстрировали такие предикторы как диастолическое давление более 80 мм рт. ст., частота пульса более 80 в мин, частота дыхательных движений более или равно 20 в мин, а также повышение температуры тела выше или равно 39,5°C.

Кроме того, при анализе продолжительности отдельных симптомов КЭ «средним» качеством прогностической силы в отношении ОФ обладали сохранение повышенной температуры тела более 20 дней и тошноты более 17 дней; «очень хорошее» качество прогноза ОФ было связано с длительностью нарушения координации движений более 5 дней и патологическим изменением функции черепных нервов более 7 дней, а «отличное» значение как предиктор ОФ имело нарушение произвольных движений более 4 дней. Однако, большинство перечисленных показателей продолжительности того или иного симптома нельзя использовать в качестве ранних предикторов ОФ КЭ.

Поэтому нами предпринята попытка разработать и дать оценку качества прогностической ценности несколько диагностических моделей, которые могли бы быть использованы практическим врачом для раннего прогноза ОФ КЭ.

В таблице 4 приведены результаты логистической регрессионного анализа создания диагностической модели 1. Установлено, что модель 1 имеет «отличное» качество прогноза развития ОФ (AUC = 0,96, при стандартной ошибке среднего (S) $\pm 0,02$). Для каждого показателя в таблице приведены коэффициенты регрессии (B) и указана условная шкала, ко-

торая позволяет рассчитать сумму баллов для каждого пациента. Установлено, что при сумме баллов 478 и меньше чувствительность составит 85,0%, специфичность – 96,3%, а отрицательные и положительные прогностические значения – 0,95 и 0,89.

Таблица 3.

**Чувствительность и специфичность клинических предикторов
очаговой формы клещевого энцефалита**

Предикторы	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность ОФ при значениях выше COV, %
Возраст, в годах	0,71 / хорошее	41	78,7
СД, мм.рт. ст.	0,72 / хорошее	130	64,0
ДД, мм.рт. ст.	0,66 / среднее	80	71,5
Частота пульса, в мин	0,63 / среднее	80	74,1
Частота дыхания, в мин	0,67 / среднее	20	83,2
Температура, °С	0,62 / среднее	39,5	63,3
Продолжительность • лихорадки, в днях	0,62 / среднее	20	65,7
• тошноты, в днях	0,62 / среднее	17	62,1
• нарушения координации движений, в днях	0,88 / очень хорошее	5	98,3
• нарушения функции ЧН, в днях	0,84 / очень хорошее	7	97,2
нарушения движений, в днях	0,90 / отличное	4	92,7

Примечание: ROC-анализ (receiver operating characteristic) – приемная характеристика приемника; AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой; COV (cut-off value) – значение оптимального порога отсечения; ОФ – очаговая форма; СД – систолическое давление; ДД – диастолическое давление; ЧН – черепные нервы.

Это означает, что если COV в балльной шкале равен 478, то вероятность развития ОФ составит 85%, а вероятность МФ только 3,7%. В случае получения суммы баллов ниже 405 вероятность развития МФ равна нулю, а ОФ – 55% (чувствительность – 55,0%, специфичность – 100%, отрицательные и положительные прогностические значения – 0,86 и 1,0). Если COV достигнет 585 баллов и выше, то вероятность МФ составит 40,7%, а вероятность ОФ достигнет 0 (чувствительность равна 100 %, специфичность – 59,3%, а отрицательные и положительные прогностические значения – 1,0 и 0,47).

Таблица 4.

Диагностические алгоритмы прогноза очаговой формы КЭ в модели 1

Предикторы	Баллы	B (95% ДИ)	Критерий Вальда	Log-веро- ятность	χ^2	P
Модель 1		1,6 (0,5-2,7)	8,5	-43,2		0,004
Возраст, в годах						
< 20	164	0,009 (0,001-0,018)	5,0	-35,6	15,1	<0,001
20-22	151					
22-27	136					
27-32	156					
32-35	164					
35-41	156					
42-49	99					
49-53	133					
53-69	99					
>69	75					
День поступле- ния от начала болезни						
< 3	108	0,017 (0,004-0,023)	7,5	-22,9	10,8	0,001
3-4	153					
4-5	193					
5-6	133					
6-7	139					
7-8	133					
8-14	104					
14-15	64					
15-20	138					
>20	84					
Пульс, в мин						
< 64	113	0,014 (0,004-0,024)	7,6	-28,3	14,6	<0,001
65-71	130					
72-80	133					
81-92	47					
> 92	26					
Дезориентация						
• Нет	165	1,1 (0,15-2,0)	5,2	-20,1	5,6	0,017
• Возбужде- ние	102					
• Делирий	102					

Примечание: В – коэффициент регрессии; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; χ^2 – критерий «хи-квадрат»; P – значимость различий; СД – систолическое давление

В таблице 5 приведены результаты логистической регрессии и балльные шкалы для моделей 2 и 3, основанных на результатах изучения неврологического статуса при поступлении больного в стационар.

Таблица 5.
Диагностические алгоритмы прогноза очаговой формы КЭ в моделях 2 и 3

Предикторы	Баллы	В (95% ДИ)	Критерий Вальда	Log-вероят- ность	χ^2	P
Модель 2		-8,4 (-9,8 – -7,1)	143,4	-43,2		<0,001
Сознание • Ясное • Оглушение • Сопор • Делирий • Кома	144 18 18 18 18	2,2 (0,9-3,5)	11,3	-12,9	20,3	<0,001
Речь • Норма • Спутанная • Отсутствие	124 39 39	1,5 (0,3-2,7)	5,7	-23,1	40,2	<0,001
Функции ЧН • Сохранены • Нарушены	316 -154	8,1	-	-12,6	0,6	
Модель 3		-18,9 (-22,0 – -15,7)	140,9	-43,2		<0,001
Сознание • Ясное • Оглушение • Сопор • Делирий • Кома	569 517 -596 -566 -566	20,4 (17,2-23,5)	160,8	-11,9	34,6	<0,001
Координация движений • Норма • Пошатывание • Не стоит	532 -27 -562	19,1	0	-9,0	5,9	0,015
Брюшные реф- лексы • Есть • Не выявля- ются	-3 -35	0,6	0,6	-29,3	27,8	<0,001

Обе модели имеют «отличное» качество прогноза развития ОФ (AUC = 0,94 для модели 2 и 0,98 для модели 3, при стандартной ошибке среднего (S) $\pm 0,02$). Показано, что при сумме баллов 373 в модели 2 и -67 в модели 3 для прогноза ОФ чувствительность составит 85,0%, а специфичность – 98,1% (вероятность ОФ составит 85%, а вероятность МФ только 1,85%). В случае получения суммы баллов -67 для модели 2 и -1123 для модели 3 вероятность развития МФ равна нулю, а ОФ – 50% (чувствительность – 50,0%, специфичность – 100%). Если COV достигнет 584 баллов для модели 2 и 750 баллов и выше для модели 3, то вероятность МФ составит 100%, а вероятность ОФ снизится до нуля.

Проведенное исследование с помощью сложных инструментов статистического анализа позволило выделить наиболее прогностически значимые для ранней диагностики ОФ параметры объективного и неврологического статусов, на которые лечащему врачу следует обращать особое внимание при поступлении больного в стационар. К ним можно отнести: возраст больного, частоту пульса, показатели систолического давления, нарушение речи и сознания, координации движений, функции черепных нервов и исчезновение брюшных рефлексов. Кроме того, по нашему мнению, к числу дополнительных факторов существенно повышающих риск летального исхода при ОФ КЭ можно отнести наличие у больного сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и ожирения.

В настоящее время рядом авторов также были проанализированы предикторы тяжелых форм КЭ [2, 4, 9–17]. Однако, в отличие от данной работы большинство авторов при выборе прогностических критериев ОФ КЭ ограничивались стандартными методами статистического анализа (t -критерий Стьюдента и критерий значимости гипотезы) и не прибегали к методам логистической регрессии, ROC-анализа или к построению шкал балльной клинической оценки.

Среди данных эпидемиологического анамнеза и клинического обследования, имеющих прогностическое значение для высокого риска ОФ, некоторые исследователи приводили данные об отсутствии факта присасывания клеща или множественных укусов переносчика, возраст пациентов 45–60 лет и старше, появление на первой неделе болезни психопатологических симптомов, судорог, тахипноэ, нарушения координации движений [4, 9–12]. Другие авторы, напротив, отмечали, что у больных КЭ 15-35 лет доля очаговых форм значительно выше, чем у пациентов старше 59 лет [13]. Кроме того, некоторые авторы указывали в

качестве предикторов ОФ нарастание или сохранение фебрильной температуры, наличие и выраженность ригидности затылочных мышц и симптома Кернига в течение первых трех дней болезни [2, 14, 15]. В ряде работ было установлено, что для ОФ был характерен длительный лихорадочный период, головная боль, миалгии, тошнота и рвота [13]. Некоторые авторы приводили данные о роли сопутствующей патологии как факторов риска ОФ, перечисляя главным образом, частые ОРВИ и ангины в анамнезе, наличие исходной патологии нервной системы, соматическую патологию дегенеративного характера, хронический алкоголизм, без использования адекватной оценки вклада каждого из этих заболеваний в тяжесть и исход течения КЭ [2, 13, 15]. В публикации исследователей из Словении приведена разработанная ими шкала балльной клинической оценки тяжести течения КЭ (легкая, средней степени тяжести и тяжелая), включавшая продолжительность головной боли, лихорадки, тошноты, менингеальных симптомов, тремор, наличие парезов конечностей, когнитивных расстройств и нарушения сознания [16, 17]. Однако эта модель, в отличие от разработанных нами алгоритмов, мало пригодна для ранней диагностики ОФ КЭ. Кроме того, известно, что клиническая картина КЭ весьма вариабельна, что, прежде всего, может зависеть от генотипов вирусов, циркулирующих в том или ином географическом регионе, и многих других факторов [18–20]. Поэтому создание математических моделей на основе анализа данных, полученных из максимально возможного количества историй болезни в различных регионах в будущем, возможно, позволит создать универсальную модель ранней диагностики ОФ.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали возможность улучшения диагностики, раннего прогнозирования развития и дифференцировки ОФ от МФ КЭ благодаря использованию разработанных моделей и диагностических алгоритмов. Практическое применение этих моделей поможет врачу в определении тактики ведения пациентов при поступлении в стационар.

Информация о конфликте интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о спонсорстве. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 16-40-700149).

Список литературы

1. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Томской области (2007–2009 гг.) / Удинцева И.Н., Полторацкая Т.Н., Шихин А.В., Попонина А.М., Жукова Н.Г., Лукашова Л.В., Малышева Л.А. // Вестник УГМА. 2010. № 21. С. 208–209. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25490019>
2. Клинико-лабораторные аспекты ранней диагностики менингеальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита / Толоконская Н.П., Спиридонова Э.А., Казакова Ю.В., Проворова В.В., Бурмистрова Т.Г. // Бюллетень Сибирской медицины. 2008. Приложение 1. С. 12–19.
3. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue / Tuan N.M., Nhan H.T., Chau N.V., Hung N.T., Tuan H.M., Tram T.V., Ha Nle D., Loi P., Quang H.K., Kien D.T., Hubbard S., Chau T.N., Wills B., Wolbers M., Simmons C.P. // PLoS Negl Trop Dis. 2015. vol. 9(4). e0003638. doi: 10.1371/journal.pntd.0003638.
4. Клинико-эпидемиологические особенности очаговых форм клещевого энцефалита / Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л., Контякова Е.Л., Тихомолова Е.Г., Попонин Н.М. // Медицинский альманах. 2015. № 5 (40). С. 156–158. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25076421>
5. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Учебное пособие для вузов. М.: Горячая линия – Телеком, 2013. 288 с.
6. Statistical methods in biology: design and analysis of experiments and regression / Welham S.J., Gezan S.A., Clark S.J., Mead A. NY: CRC Press Taylor & Francis Group, 2015. 563 p.
7. Siddiqi N. Credit risk scorecards: developing and implementing intelligent credit scoring. NJ: John Wiley & Sons, 2006. 254 p. doi: 10.1002/9781119201731
8. Fawcett T. An introduction to ROC analysis // Pattern Recognition Letters. 2006. vol. 27 (8), pp. 861–874. doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010
9. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области / Бондаренко А.Л., Контякова Е.Л., Тихомолова Е.Г., Зыкова И.В., Коржова И.В., Аббасова С.В., Кропанев А.В. // Инфекционные болезни. 2010. Т.8. №1. С. 83–87. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15228904>
10. Волкова Л.И., Ковтун О.П. Возрастные аспекты эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 10. С. 61–65. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=11633451>
11. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе Европейской части России // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8. № 2. С. 32–39. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26415837>

12. Мельникова О.В., Андаев Е.И. Связь манифестных случаев клещевого вирусного энцефалита с некоторыми демографическими, социальными и экологическими факторами // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. Т. 77. № 4. С. 37–45. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21836911>
13. Значение клинических признаков и их сочетания в ранней диагностике клинической формы клещевого энцефалита / Проворова В.В., Толоконская Н.П., Спиридонова Э.А., Казакова Ю.В. // *Бюллетень Сибирской медицины*. 2008. Приложение 1. С. 7–11.
14. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011. Т. 103. № 4. С. 92–95. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16969250>
15. Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Проворова В.В. Значение исходного статуса пациентов в течении клещевого энцефалита и его прогнозе // *Инфекционные болезни*. 2007. Т. 5. № 2. С. 42–47. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9588713>
16. Quantitative evaluation of the severity of acute illness in adult patients with tick-borne encephalitis / Bogovic P., Logar M., Avsic-Zupanc T., Strle F., Lotric-Furlan S. // *Biomed Res Int*. 2014. vol. 2014. 841027. doi: 10.1155/2014/841027
17. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients / Logar M., Bogovic P., Cerar D., Avsic-Zupanc T., Strle F. // *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2006. vol. 118, no. 21–22, pp. 702–707. doi: 10.1007/s00508-006-0699-6
18. Молекулярная эпидемиология вируса клещевого энцефалита: географическая вариабельность, определяемая методом молекулярной гибридизации / Демина Т.А., Джиоев Ю.П., Верхозина М.М., Козлова И.В., Ткачев С.Е., Дорошенко Е.К., Лисак О.В., Злобин В.И. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. Т. 46. № 3. С. 27–39. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12774761>
19. Морозова О.В., Бахвалова В.Н. Природные циклы и клещевой энцефалит // *В мире научных открытий*. 2010. № 2-1. С. 31–37. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13295368>
20. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis / Mansfield K. L., Johnson N., Phipps L. P., Stephenson J. R., Fooks A. R., Solomon T. // *Journal of General Virology*. 2009. vol. 90. Pt. 8. pp. 1781–1794. doi: 10.1099/vir.0.011437-0

References

1. Udinceva I.N., Poltorackaja T.N., Shihin A.V., Poponina A.M., Zhukova N.G., Lukashova L.V., Malysheva L.A. Jependemiologicheskaja situacija po klesh-

- hevomu jencefalitu v Tomskoj oblasti (2007–2009 gg.) [The epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the Tomsk region (2007–2009)]. *Vestnik Ural'skoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Bulletin of the Ural State Medical Academy], 2010, no. 21, pp. 208–209.
2. Tolokonskaja N.P., Spiridonova Je.A., Kazakova Ju.V., Provorova V.V., Burmistrova T.G. Kliniko-laboratornye aspekty rannej diagnostiki meningeal'noj i meningoencefaliticheskoj form kleshhevogo jencefalita [Clinical and laboratory aspects of early diagnosis of meningeal and meningoencephalitic forms of tick-borne encephalitis]. *Bulleten' Sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2008, Suppl. 1, pp. 12–19.
 3. Tuan N.M., Nhan H.T., Chau N.V., Hung N.T., Tuan H.M., Tram T.V., Ha Nle D., Loi P., Quang H.K., Kien D.T., Hubbard S., Chau T.N., Wills B., Wolbers M., Simmons C.P. Sensitivity and specificity of a novel classifier for the early diagnosis of dengue. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2015, vol. 9(4), e0003638. doi: 10.1371/journal.pntd.0003638.
 4. Ljubeznova O.N., Bondarenko A.L., Kontjakova E.L., Tihomolova E.G., Poponina N.M. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti ochagovyh form kleshhevogo jencefalita [Clinical and epidemiological peculiarities of foci forms of tick-borne encephalitis]. *Medicinskij al'manah* [Medical Almanac], 2015, no. 5 (40), pp. 156–158.
 5. Borovikov V. P. *Populjarnoe vvedenie v sovremennyj analiz dannyh v sisteme STATISTICA* [A popular introduction to modern data analysis in the STATISTICA system]. Moscow: Gorjachaja linija-Telekom, 2013. 288 p.
 6. Welham S.J., Gezan S.A., Clark S.J., Mead A. *Statistical methods in biology: design and analysis of experiments and regression*. NY: CRC Press Taylor & Francis Group, 2015. 563 p.
 7. Siddiqi N. *Credit risk scorecards: developing and implementing intelligent credit scoring*. NJ: John Wiley & Sons, 2006. 254 p. doi: 10.1002/9781119201731
 8. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*, 2006, vol. 27 (8), pp. 861–874. doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010
 9. Bondarenko A.L., Kontjakova E.L., Tihomolova E.G., Zykova I.V., Korzhova I.V., Abbasova S.V., Kropanev A.V. Klinicheskaja karakteristika kleshhevogo jencefalita v Kirovskoj oblasti [Clinical characteristic of tick-borne encephalitis in the Kirov region]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious Diseases], 2010, vol.8, no. 1. pp. 83–87.
 10. Volkova L.I., Kovtun O.P. Vozrastnye aspekty jepidemiologii i kliniki kleshhevogo jencefalita [Age aspects of epidemiology and clinical presentations of tick-borne encephalitis] *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry behalf SS. Korsakov], 2008, vol. 108, no. 10, pp. 61–65.

11. Ljubeznova O.N., Bondarenko A.L. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty kleshhevoogo jencefalita v jendemichnom regione Evropejskoj chasti Rossii [The clinical and epideiological features of tick-borne encephalitis at the endemical region of Russia's European part]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology]. 2016. vol. 8, no. 2, pp. 32–39.
12. Mel'nikova O.V., Andaev E.I. Svjaz' manifestnyh sluchaev kleshhevoogo virusno-go jencefalita s nekotorymi demograficheskimi, social'nymi i jekologicheskimi faktorami [The manifest tick-borne encephalitis cases and their relationship with some demographic, social and ecological factors]. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccine prevention], 2014, vol. 77, no. 4, pp. 37–45.
13. Provorova V.V., Tolokonskaja N.P., Spiridonova Je.A., Kazakova Ju.V. Znachenie klinicheskikh priznakov i ih sochetanija v rannej diagnostike klinicheskoj formy kleshhevoogo jencefalita [The significance of clinical signs and their combination in the early diagnosis of the clinical form of tick-borne encephalitis]. *Bjulleten' Sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2008, Suppl. 1, pp. 7–11.
14. Kon'kova-Rejdman A.B., Zlobin V.I. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika kleshhevoogo jencefalita na Juzhnom Urale [Clinical and epidemiologic al characteristics of tick-borne encephalitis in the Southern Urals]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2011, vol. 103, vol. 4, pp. 92–95.
15. Tolokonskaja N.P., Kazakova Ju.V., Provorova V.V. Znachenie ishodnogo statusa pacientov v techenii kleshhevoogo jencefalita i ego prognoze [The role of the initial status of patients in course and prognosis of tick-borne encephalitis]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious Diseases], 2007, vol. 5, no. 2, pp. 42–47.
16. Bogovic P., Logar M., Avsic-Zupanc T., Strle F., Lotric-Furlan S. Quantitative evaluation of the severity of acute illness in adult patients with tick-borne encephalitis. *Biomed Res Int.*, 2014, vol. 2014, 841027. doi: 10.1155/2014/841027
17. Logar M., Bogovic P., Cerar D., Avsic-Zupanc T., Strle F. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2006, vol. 118, no. 21–22, pp. 702–707. doi: 10.1007/s00508-006-0699-6
18. Demina T.A., Dzhoiev Ju.P., Verhozina M.M., Kozlova I.V., Tkachev S.E., Doroshhenko E.K., Lisak O.V., Zlobin V.I. Molekuljarnaja jepidemiologija virusa kleshhevoogo jencefalita: geograficheskaja variabel'nost', opredeljaemaja metodom molekuljarnoj gibridizacii [Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: geographic variability determined through the method of molecular hybridization]. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and vaccine prevention], 2009, vol. 46, no. 3, pp. 27–39.

19. Morozova O.V., Bahvalova V.N. Prirodnye cikly i kleshhevoj jencefalit [Natural cycles and tick-borne encephalitis]. *V mire nauchnyh otkrytij* [In the world of scientific discoveries], 2010, no. 2-1, pp. 31–37.
20. Mansfield K.L., Johnson N., Phipps L.P., Stephenson J.R., Fooks A.R., Solomon T. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. *Journal of General Virology*, 2009, vol. 90, Pt. 8, pp. 1781–1794. doi: 10.1099/vir.0.011437-0

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Ильинских Екатерина Николаевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация
infconf2009@mail.ru

Ильинских Николай Николаевич, д.б.н., профессор, профессор кафедры биологии и генетики
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация
nauka-tomsk@yandex.ru

Замятина Евгения Владимировна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Московский тракт, 2, г. Томск, 634050, Российская Федерация
e_zamyt@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Ilyinskikh Ekaterina Nikolaevna, Dr. of Med. Sc., A.P., Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology
Siberian State Medical University
2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation
infconf2009@mail.ru

SPIN-code: 5245-5958

ORCID: 0000-0001-7646-6905

ResearcherID: P-1653-2016

Scopus Author ID: 6602611268

Ильинских Николай Николаевич, Dr. Biol. Sc., Prof., Professor of the Department of Biology and Genetics

Siberian State Medical University

2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

nauka-tomsk@yandex.ru

SPIN-code: 1204-3138

ORCID: 0000-0003-1014-1096

ResearcherID: A-5512-2016

Scopus Author ID: 6603805491

Zamyatina Evgeniya Vladimirovna, Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology

Siberian State Medical University

2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

e_zamyt@mail.ru

SPIN-code: 3594-0609

ORCID: 0000-0001-7579-8975

ResearcherID: S-3641-2016

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-72-87

УДК 616.831-006.6-073.756.8

ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Иващенко И.М., Шнякин П.Г., Катаева А.А., Павлова И.С.,
Григорян К.В., Ширванян М.А.*

В диагностике новообразований на дооперационном и послеоперационном этапах позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является самым информативным методом лучевой диагностики, основным преимуществом которого является определение не только структуры и локализации опухолей (как в случае МРТ – магнитно-резонансная томография и МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография), но также и метаболических процессов в них, что дает возможность диагностировать опухолевый процесс на самых ранних сроках, а также разграничить продолженный рост опухоли от псевдопрогрессии на фоне постлучевых некрозов. В настоящее время существует достаточно широкий спектр радиофармпрепаратов, используемых для ПЭТ, при этом наибольшее клиническое значение находят 18F-ФДГ и 11С-МЕТ (18F-фтордиоксиоглюкоза и 11С-метионин). В представленном обзоре описывается место позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных опухолей головного мозга, а также указывается на чувствительность разных радиофармпрепаратов при разной патологии головного мозга, что имеет важное значение при все более широком внедрении данного метода диагностики в клиническую практику.

Ключевые слова: ПЭТ; глиальные опухоли; радиофармпрепарат.

POSSIBILITIES OF POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)

*Ivashchenko I.M., Shnyakin P.G., Kataeva A.A., Pavlova I.S.,
Grigoryan K.V., Shirvanyan M.A.*

In the diagnosis of neoplasms at the preoperative and postoperative stages, positron emission tomography (PET) is the most informative method of radiation di-

agnosis, the main advantage of which is the determination of not only the structure and localization of tumors (as in the case of MRI and MSCT), but also the metabolic processes in them, which makes it possible to diagnose the tumor process at the earliest possible time, and also to delimit the continued growth of the tumor from pseudo-progression against the background of post-radiation necrosis. Nowadays, there is a fairly wide range of radiopharmaceuticals used for PET, with 18F-FDG and 11C-MET (18F-fluorodeoxyglucose and 11C-methionine) being the most clinically important. This review describes the location of positron emission tomography in the diagnosis of malignant brain tumors, and also points out the sensitivity of various radiopharmaceuticals with different brain pathologies, which is important with the ever wider introduction of this diagnostic method into clinical practice.

Keywords: PET; glial tumors; radiopharmaceutical.

Прогрессирующая статистика заболеваемости в отношении опухолей головного мозга (1,4% – 13,6 человек на 100 тыс. населения – в общей структуре онкологических заболеваний в 2008 г, 1,5% – в 2014 г. по данным ВОЗ) увеличивает потребность в своевременной диагностике новообразований и подборе оптимального лечения для данной категории пациентов [28, 33].

Совершенствование методов лучевой диагностики дает возможность решить поставленные задачи, изучив не только структурные особенности опухолей головного мозга (МРТ – магнитно-резонансная томография и КТ – компьютерная томография), но и биохимические и молекулярные особенности (ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография и ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография) новообразований, что необходимо для понимания течения патологического процесса.

Значительные ресурсы направляются на создание учреждений позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на территории России. До недавнего времени, вплоть до 2009 г., в стране функционировало только 4 ПЭТ-центра и 3 отделения ПЭТ диагностики. На сегодняшний момент, в рамках реализации государственных программ или государственно-частного партнёрства в стране, определено финансирование на создание более 40 учреждений ПЭТ, из которых функционируют 7 ПЭТ-центров и 4 отделения ПЭТ. Динамика увеличения числа ПЭТ-томографов с 1990 по 2012 год даёт наглядное представление о том, что интерес к технологиям ПЭТ растет в РФ с большой интенсивностью.

В современной нейроонкологической практике динамику опухолевого роста оценивают изменением размеров опухоли, опуская предшествующие биохимические и физиологические процессы, происходящие в неопластических клетках, что приводит к ошибочным заключениям.

Методика ПЭТ получила развитие благодаря открытию радиоактивных индикаторов и принципов томографии: в 1950 году Майкл Тер Погосян выдвинул идею о том, что с помощью изображения позитрона, испускающего нуклиды, можно получить трехмерную модель физиологического распределения химического состава. С создания первой ПЭТ в 1952 году, идет ее непрерывное усовершенствование и разработка методов улучшения и оптимизации технологических процессов, на что повлиял ряд факторов:

- 1) большинство метаболических процессов в теле происходят достаточно быстро, чтобы следить за ними с помощью короткоживущих радионуклидов;
- 2) несмотря на короткое время жизни изотопов, стала возможной быстрая радиоактивная маркировка сложных молекул;
- 3) за счет проникающего излучения, возникающего при распаде позитронов, стало возможным определение локализации этих позитронов [40].

До 1968 года в установках ПЭТ использовались датчики, позволяющие получить двухмерное изображение, с 1970 года стало возможным получение третьей координаты опухоли с помощью расчётов.

Принцип действия ПЭТ основан на регистрации обоих разнонаправленных фотонов, возникающих в результате аннигиляции позитрона, испускаемого изотопом, при его столкновении с электроном. Методы структурной визуализации – МРТ и КТ – позволяют оценить локализацию, распространенность поражения, взаимоотношение с внутри- и вне-мозговыми структурами [34], но возникают следующие сложности при использовании этих методов исследования [15]:

- дифференциальная диагностика заболеваний головного мозга различной этиологии;
- определение степени злокачественности опухоли [22]. Наличие характерных симптомокомплексов для глиом не может являться достоверным критерием оценки степени неоплазии;
- дифференциальная диагностика продолженного роста опухоли и зоны лучевого некроза [3, 29];
- по данным МРТ не всегда удается оценить истинный объем опухолевого образования [20], (перитуморозный отек, воспалительная инфильтрация близлежащих тканей и т.д.) [39].

Методы молекулярной визуализации не могут являться скрининговыми методами диагностики в силу проблем экономического, техни-

ческого и организационного характера. Но ПЭТ и ОФЭКТ позволяют расширить и дополнить представления об опухолевом процессе на диагностическом [2, 24] и на послеоперационном этапах. Относительно этих двух методов более информативным и экономически целесообразным методом исследования является ПЭТ [41], который позволяет дать не только качественную, но и количественную оценку полученных изображений.

На предоперационном этапе показаниями к проведению ПЭТ пациентам являются:

- необходимость дополнительной информации о степени васкуляризации опухоли, истинных границах новообразования, при недостаточной информативности данных МРТ или КТ;
- потребность в дополнительных методах обследования для дифференциальной диагностики в случае нестандартной клинической картины заболевания;
- прогнозирование ответа на хирургическое вмешательство с последующим курсом ЛТ (лучевая терапия) [4, 8, 12, 13, 17] (ИН – индекс накопления $1,9 >$ прогнозирование ответа на хирургическое вмешательство медиана выживаемости: 5 месяцев, при $ИН < 1,4$ – 18 месяцев) [37].

Возрастающая популярность прицельной стереотаксической лучевой терапии делает необходимым проведение ПЭТ: разный уровень накопления метионина в самой опухоли позволяет определить наиболее злокачественные ее участки [19, 30].

На послеоперационном этапе показанием к проведению ПЭТ является дифференциальная диагностика зон лучевого некроза (ЛН) и продолженного роста (ПРО) опухоли [9, 10, 32]: на МРТ-контроле, являющимся стандартом, ПРО и ЛН имеют схожие диагностические критерии, что затрудняет дифференциальную диагностику [7, 36].

Существует достаточно широкий спектр радиофармпрепаратов (РФП), используемых для ПЭТ в РФ (в РНЦРХТ (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий) прошли регистрацию или экспертизу: 18F-ФДГ, 11C-бутират натрия, 13N-аммоний и 11C-L-метионин; проходят экспертизу и находятся на стадии доклинических испытаний: 11C-ацетат, 11C-холин[14], 11C-тирозин, 18F-этилтирозин[6]) [38]. В нейрохирургической практике наибольшее распространение получили 18F-ФДГ, 11C-L-метионин [21] и 11C-бутират натрия (Табл. 1) [35]. Также представляет интерес 18F-ФЭТ (18F-фторэтилтирозин), проходящий стадию клинических испытаний [18].

Таблица 1.

Преимущества и недостатки радиофармпрепаратов

РФП	Преимущества	Недостатки
18F-ФДГ	<p>1) Достоверные различия между глиомами I-II степени злокачественности от глиом III-IV.</p> <p>2) Определение скорости гликолиза в опухоли в качестве прогностического критерия (высокая скорость – неблагоприятный прогностический признак).</p> <p>3) Диф. диагностика зоны постлучевого некроза и продолженного роста опухоли (гипометаболизм глюкозы/гиперметаболизм)</p> <p>4) Оценка эффективности нехирургического лечения глиом высокой степени злокачественности (критерий – снижение метаболизма глюкозы)</p>	<p>1) Не определяется повреждение ГЭБ (гематоэнцефалический барьер)</p> <p>2) Не определяется степень васкуляризации опухоли</p> <p>3) В низко злокачественных участках глиальных опухолей WHO III/IV, а также в глиомах WHO I-II и большинстве метастазов наблюдается малый захват препарата, что затрудняет их выявление</p> <p>4) Зависимость ИН (отношение опухоль/неизменная кора ГМ) от метаболизма глюкозы в непораженном веществе головного мозга</p> <p>5) Невозможность дифференцировать глиомы III от IV степени</p>
11C-МЕТ	<p>1) Высокое накопление в опухолях и низкое в головном мозге дает четкую визуализацию зоны отека</p> <p>2) Высокая чувствительность и специфичность при диагностике глиом различной степени злокачественности</p> <p>3) Возможность выбора мишени для стереотаксической биопсии</p> <p>4) Диф. диагностика зоны постлучевого некроза и продолженного роста опухоли (снижение/увеличение очагового накопления РФП)</p>	<p>1) Повышенное накопление в неизменных железах внутренней секреции, в том числе в гипофизе</p> <p>2) Повышенное накопление РФП в очагах воспаления</p> <p>3) Повышенное накопление во внутримозговых гематомах при повреждении ГЭБ дает ложноположительные результаты продолженного роста опухоли</p>
18F-ФЭТ	<p>1) Более длинный T1/2, чем у 18F-ФДГ, что расширяет диагностические возможности</p> <p>2) Более высокая специфичность, поскольку 18F-ФЭТ не накапливается в МФ и агранулоцитах (в отличие от 11C-МЕТ)</p> <p>3) Возможность определения степени ангиогенеза и плотности опухолевых клеток</p> <p>4) Возможность определения степени злокачественности глиом по скорости захвата РФП</p>	Находится в стадии доклинических испытаний

Окончание табл. 1.

11С-Бу- тират натрия	1) Позволяет оценить васкуляризацию и скорость метаболических процессов одновременно 2) Накапливается в гиперваскуляризованных доброкачественных глиомах	Находится в стадии доклинических испытаний
----------------------------	---	--

Первым широко используемым РФП, синтезированным в России, стал 18F-ФДГ. Прямая связь между агрессивностью роста опухоли мозга и ее гликолитической активностью лежит в основе применения 18F-ФДГ для выявления самой опухоли, определения степени ее злокачественности и дальнейшего прогноза. Однако 18F-ФДГ не является специфическим туморотропным препаратом: глиальные опухоли с низкой степенью злокачественности могут характеризоваться нормальным уровнем потребления глюкозы; возникает проблема определения степени злокачественности: глиомы grade III-IV легко дифференцируются от глиом grade I-II, но между I и II и между III и IV grade статистически значимых различий провести не удастся. Также на фоне потребления самим головным мозгом глюкозы, глиальные опухоли (обычно низкой степени злокачественности) могут иметь схожий индекс накопления 18F-ФДГ с корой.

В связи с этим в российской и мировой практике возникла потребность в разработке более специфичных РФП. С этой стороны хорошо себя зарекомендовала группа аминокислот и их аналогов, к которой относятся 11С-МЕТ (специфичность до 94% [23]) и 18F-ФЭТ [25, 27], (РФП на стадии клинических испытаний). В многочисленных исследованиях [16, 26] 11С-МЕТ в сравнении с другими РФП обладает следующими преимуществами:

1) Высокое накопление 11С-МЕТ непосредственно в опухолевой ткани и низкое накопление в непораженных клетках головного мозга позволяют четко визуализировать границы поражения [31], что особенно актуально в дифференциации зоны ЛН и ПРО [1, 11].

2) Высокая специфичность в отношении глиом различной степени злокачественности позволяет использовать 11С-МЕТ как основной РФП в ПЭТ-диагностике опухолей головного мозга, позволяя уже на предоперационном этапе определить степень неоплазии [5].

ПЭТ, как метод первичной диагностики глиальных опухолей, еще не получил широкого применения, но все большая потребность в определении групп пациентов, максимально дающих положительный результат

на терапию, увеличивает необходимость проведения ПЭТ на дооперационном этапе лечения. На послеоперационном этапе проведение ПЭТ необходимо для дифференциации зон лучевого некроза и продолженного роста опухоли. Оптимальным РФП для этих целей является 11С-МЕТ, позволяющий получить наиболее полную информацию (из сертифицированных РФП) о глиальных опухолях.

Подытоживая все вышесказанное, в таблице 1 представлены сводные данные по преимуществам и недостаткам использования различных радиофармпрепаратов в клинической практике.

Список литературы

1. Andreas H. Jacobs A.H., Thomas, A. Lutz W. Kracht L.W., Li H., Dittmar C., Garlip G., Galldiks N., MD1, Klein J.C., Sobesky J., Hilker R., Vollmar S., Herholz K., Wienhard K., Wolf-Dieter Heiss. W.D.18F-Fluoro-L-Thymidine and 11C-Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors // Journal of nuclear medicine, 2005, vol. 46, no. 12, pp. 1948–1958.
2. Berntsson S.G., Falk A., Savitcheva I., Godau A., Zetterling M., Hesselager G., Alafuzoff I., Larsson E.M., Smits A. Perfusion and diffusion MRI combined with 11C-methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas // J Neurooncol, 2013, vol. 114, no. 2, pp. 241–249.
3. Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas // Lancet Oncol, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 453–461.
4. Charnley N., West C.M., Barnett C.M., et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, vol. 66, pp. 331–338.
5. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors// J Nucl Med, 2007, vol. 48, no. 9, pp. 1468–1481.
6. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma // J Nucl Med, 2007, vol. 48, pp. 519–527.
7. Fougère C., Suchorska B., Bartenstein P., Kreth F.W., Tonn J.C. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations // Neuro Oncol, 2011, vol.13, no. 8, pp. 806–819.
8. Galldiks N., Ullrich R., Schroeter M., Volumetry of [(11C)-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme // Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, vol. 37, pp. 84–92.

9. Galldiks N., Langen K.J., Pope W.B. From the clinician's point of view – what is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors // *Neuro Oncol*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 1434–1444.
10. Galldiks N., Ullrich R., Schroeter M., Fink G.R., Kracht L.W., Imaging biological activity of a glioblastoma treated with an individual patient-tailored, experimental therapy regimen // *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 3, pp. 425–430.
11. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with Tc-99m-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, vol. 40, no. 11, pp. 1760–1769.
12. Grosu A.L., Piert M., Weber W.A., et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning // *Strahlenther Onkol*. 2005, vol. 181, pp. 483–499.
13. Grosu A.L., Weber W.A., Riedel E., et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, pp. 64–74.
14. Huang Z., Zuo C., Guan Y., et al. Misdiagnoses of 11C-choline combined with 18F-FDG PET imaging in brain tumours // *Nucl Med Commun*, 2008, vol. 29, pp. 354–358.
15. Jacobs A.H., Kracht L.W., Gossmann A., et al. Imaging in neurooncology // *NeuroRx*. 2005, vol. 2, pp. 333–347.
16. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, Yoshimura S, Maruyama T, Muragaki Y, Iwama T. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography // *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 1176–82.
17. Lee I.H., Piert M., Gomez-Hassan D., et al. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, pp. 479–485.
18. Mehrkens J.H., Popperl G., Rachinger W., et al. The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment // *J Neurooncol*. 2008, vol. 88, pp. 27–35.
19. Miwa K., Matsuo M., Shinoda J., Yokoyama K, Kato T., Okumura A., Ueda T., Yamada J., Yano H., Iwama T. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy // *Radiat Oncol*. 2014, vol. 9, pp. 181.

20. Miwa K., Shinoda J., Yano H., Okumura A., Iwama T., Nakashima T., et al. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, vol. 75, pp. 1457–1462.
21. Nariai T., Tanaka Y., Wakimoto H., Aoyagi M., Tamaki M., Ishiwata K., et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma // *J Neurosurg*, 2005, vol. 103, no. 3, pp. 498–507.
22. Nojiri T, Nariai T, Aoyagi M, Senda M, Ishii K, Ishiwata K, Ohno. Contributions of biological tumor parameters to the incorporation rate of l-[methyl-11C] methionine into astrocytomas and oligodendrogliomas // *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 2, pp. 233–241.
23. Norbert Galldiks N., Lutz W. Kracht, Frank Berthold, Hrvoje Miletic, Johannes C. Klein, KarlHerholz, Andreas H. Jacobs, Wolf-Dieter Heiss. [11C]-l-Methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors // *J Neurooncol*, 2010, vol. 96, no. 2, pp. 231–239.
24. Padma M.V., Said S., Jacobs M., et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas // *J Neurooncol*, 2003, vol. 64, no. 3, pp. 227–237.
25. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P., Mischel P., Cloughesy T.F. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy // *Neurology*, 2006, vol. 66, no. 8, pp. 1258–1260.
26. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J.C. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI // *Journal of Nuclear*, 2012, vol. 53, no. 11, pp. 1709–1715.
27. Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas // *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, vol. 151, pp. 1377–1383.
28. Tabatabai G, Stupp R, van den Bent M.J., Hegi M.E., Tonn J.C., Wick W., Weller M. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective // *Acta Neuropathol*. 2010, vol. 120, no. 5, pp. 585–592.
29. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y., Yamanaka K., Higashiyama S., Takami T., Ohata K. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy // *J Nucl Med*. 2008, vol. 49, no. 5, pp. 694–699.
30. Tsien C., Brown D., Normolle D., Schipper M., Morand P., Junck L., Heth J., Gomez-Hassan D., TenHaken R., Chenevert T., Cao Y., Lawrence T. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity Modulated Radiation Thera-

- py in Newly Diagnosed Glioblastoma // *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 273–279.
31. Ullrich R.T., Kracht L., Brunn A., et al. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma // *J Nucl Med*, 2009, vol. 50, no. 12, pp. 1962–1968.
 32. Van Laere K., Ceyskens S., Van Calenbergh F., de Groot T., Menten J., Flamen P., Bormans G., Mortelmans L. Direct of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005, vol. 32, no. 1, pp. 39–51.
 33. Weller M., Cloughesy T., Perry J.R., Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma – are we there yet // *Neuro Oncol*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 4–27.
 34. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group // *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 11, pp. 1963–1972.
 35. Yamaguchi S., Terasaka S., Kobayashi H., Narita T., Hirata K., Shiga S., Usui R., Tanaka S., Kubota K., Murata J., Asaoka K. Combined use of positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose and (11)C-methionine for preoperative evaluation of gliomas // *No Shinkei Geka*. 2010, vol. 38, no. 7, pp. 621–628.
 36. Yang I., Aghi M.K. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence // *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, vol. 6, pp. 648–657.
 37. Возможности использования методов молекулярной визуализации с комплексом современных радиофармацевтических препаратов в нейроонкологии / Тютин Л.А., Станжевский А.А., Панфиленко А.Ф., Костеников Н.А., Илющенко Ю.Р. // *Вопросы онкологии*. 2013. Т. 59. №4. С. 420–427.
 38. Гранов А.М., Тютин Л.А., Станжевский А.А. Применение технологий ядерной медицины в неврологии, психиатрии и нейрохирургии // *Вестник РАМН*. 2012. № 9. С. 13–18.
 39. Журавлева А., Шершевер А. С., Бенцион Д. Л. Возможности перфузионной КТ в оценке результатов комбинированного и комплексного лечения глиом головного мозга // *Лучевая диагностика и терапия*. 2012. № 2 С. 81–84).
 40. Марусина М.Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии. СПб.: СПбГУ ИТМО, 2006. 132 с.
 41. Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Современные стратегии лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга // *Практическая онкология*. 2013 Т. 14, №3 С. 141–147.

References

1. Andreas H. Jacobs A.H., Thomas, A. Lutz W. Kracht L.W., Li H., Dittmar C., Garlip G., Galldiks N., MD1, Klein J.C., Sobesky J., Hilker R., Vollmar S., Herholz K., Wienhard K., Wolf-Dieter Heiss. W.D. 18F-Fluoro-L-Thymidine and 11C-Methylmethionine as Markers of Increased Transport and Proliferation in Brain Tumors. *Journal of nuclear medicine*, 2005, vol. 46, no. 12.
2. Berntsson S.G., Falk A., Savitcheva I., Godau A., Zetterling M., Hesselager G., Alafuzoff I., Larsson E.M., Smits A. Perfusion and diffusion MRI combined with 11C-methionine PET in the preoperative evaluation of suspected adult low-grade gliomas. *J Neurooncol*, 2013, vol. 114, no. 2, pp. 241–249.
3. Brandsma D., Stalpers L., Taal W., Sminia P., van den Bent M.J. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol*, 2008, vol. 9, no. 5, pp. 453–461.
4. Charnley N., West C.M., Barnett C.M., Brock C., Bydder G.M., Glaser M., Newlands E.S., Swindell R., Matthews J., Price P. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide plus radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, vol. 66, pp. 331–338.
5. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, no. 9, pp. 1468–1481.
6. Floeth F.W., Pauleit D., Sabel M., Stoffels G., Reifenberger G., Riemenschneider M.J., Jansen P., Coenen H.H., Steiger H.J., Langen K.J. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med*, 2007, vol. 48, pp. 519–527.
7. Fougère C., Suchorska B., Bartenstein P., Kreth F.W., Tonn J.C. Molecular imaging of gliomas with PET: opportunities and limitations. *Neuro Oncol*, 2011, vol.13, no. 8, pp. 806–819.
8. Galldiks N, Ullrich R, Schroeter M., Volumetry of [(11)C]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, vol. 37, pp. 84–92.
9. Galldiks N., Langen K.J., Pope W.B. From the clinician's point of view – what is the status quo of positron emission tomography in patients with brain tumors. *Neuro Oncol*, 2015, vol. 17, no. 11, pp. 1434–1444.
10. Galldiks N., Ullrich R., Schroeter M., Fink G.R., Kracht L.W., Imaging biological activity of a glioblastoma treated with an individual patient-tailored, experimental therapy regimen. *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 3, pp. 425–430.
11. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. A large retrospective single-centre study to define the best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell

- scintigraphy with Tc-99m-HMPAO-labelled leucocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, vol. 40, no. 11, pp. 1760–1769.
12. Grosu A.L., Piert M., Weber W.A., Jeremic B., Picchio M., Schratzenstaller U., Zimmermann F.B., Schwaiger M., Molls M. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol*. 2005, vol. 181, pp. 483–499.
 13. Grosu A.L., Weber W.A., Riedel E., Jeremic B., Nieder C., Franz M., Gumprecht H., Jaeger R., Schwaiger M., Molls M. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, vol. 63, pp. 64–74.
 14. Huang Z., Zuo C., Guan Y., Zhang Z., Liu P., Xue F., Lin X. Misdiagnoses of 11C-choline combined with 18F-FDG PET imaging in brain tumours. *Nucl Med Commun*, 2008, vol. 29, pp. 354–358.
 15. Jacobs A.H., Kracht L.W., Gossmann A., Ruger M.A., Thomas A.V., Thiel A., Herholz K. Imaging in neurooncology. *NeuroRx*. 2005, vol. 2, pp. 333–347.
 16. Kato T., Shinoda J., Nakayama N., Miwa K., Okumura A., Yano H., Yoshimura S., Maruyama T., Muragaki Y., Iwama T. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, vol. 29, no. 6, pp. 1176–82.
 17. Lee I.H., Piert M., Gomez-Hassan D., Junck L., Rogers L., Hayman J., Ten Haken R.K., Lawrence T.S., Cao Y., Tsien C. Association of 11C-methionine PET uptake with site of failure after concurrent temozolomide and radiation for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, vol. 73, pp. 479–485.
 18. Mehrkens J.H., Popperl G., Rachinger W., Herms J., Seelos K., Tatsch K., Tonn J.C., Kreth F.W. The positive predictive value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) PET in the diagnosis of a glioma recurrence after multimodal treatment. *J Neurooncol*. 2008, vol. 88, pp. 27–35.
 19. Miwa K., Matsuo M., Shinoda J., Yokoyama K., Kato T., Okumura A., Ueda T., Yamada J., Yano H., Iwama T. Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2014, vol. 9, pp. 181.
 20. Miwa K., Shinoda J., Yano H., Okumura A., Iwama T., Nakashima T., Sakai N. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, vol. 75, pp. 1457–1462.
 21. Nariai T., Tanaka Y., Wakimoto H., Aoyagi M., Tamaki M., Ishiwata K., et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg*, 2005, vol. 103, no. 3, pp. 498–507.

22. Nojiri T, Nariai T, Aoyagi M, Senda M, Ishii K, Ishiwata K, Ohno. Contributions of biological tumor parameters to the incorporation rate of l-[methyl-11C] methionine into astrocytomas and oligodendrogliomas. *J Neurooncol*, 2009, vol. 93, no. 2, pp. 233–241.
23. Norbert Galldiks N., Lutz W. Kracht, Frank Berthold, Hrvoje Miletic, Johannes C. Klein, KarlHerholz, Andreas H. Jacobs, Wolf-Dieter Heiss. [11C]-l-Methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. *J Neurooncol*, 2010, vol. 96, no. 2, pp. 231–239.
24. Padma M.V., Said S., Jacobs M., Hwang D.R., Dunigan K., Satter M., Christian B., Ruppert J., Bernstein T., Kraus G., Mantil J.C. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol*, 2003, vol. 64, no. 3, pp. 227–237.
25. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P., Mischel P., Cloughesy T.F. MRI in patients with high-grade gliomas treated with bevacizumab and chemotherapy. *Neurology*, 2006, vol. 66, no. 8, pp. 1258–1260.
26. Singhal T., Narayanan T.K., Jacobs M.P., Bal C., Mantil J.C. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. *Journal of Nuclear*, 2012, vol. 53, no. 11, pp. 1709–1715.
27. Stockhammer F, Misch M, Horn P, Koch A, Fonyuy N, Plotkin M. Association of F18-fluoro-ethyl-tyrosin uptake and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, vol. 151, pp. 1377–1383.
28. Tabatabai G, Stupp R, van den Bent M.J., Hegi M.E., Tonn J.C., Wick W., Weller M. Molecular diagnostics of gliomas: the clinical perspective. *Acta Neuropathol.* 2010, vol. 120, no. 5, pp. 585–592.
29. Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y., Yamanaka K., Higashiyama S., Takami T., Ohata K. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med.* 2008, vol. 49, no. 5, pp. 694–699.
30. Tsien C., Brown D., Normolle D., Schipper M., Morand P., Junck L., Heth J., Gomez-Hassan D., TenHaken R., Chenevert T., Cao Y., Lawrence T. Concurrent Temozolomide and Dose-Escalated Intensity Modulated Radiation Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, no. 1, pp. 273–279.
31. Ullrich R.T., Kracht L., Brunn A., Herholz K., Frommolt P., Miletic H., Deckert M., Heiss W.D., Jacobs A.H. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *J Nucl Med*, 2009, vol. 50, no. 12, pp. 1962–1968.
32. Van Laere K I, Ceyskens S., Van Calenbergh F., de Groot T., Menten J., Flamen P., Bormans G., Mortelmans L. Direct of 18F-FDG and 11C-methionine PET

- in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005, vol. 32, no. 1, pp. 39–51.
33. Weller M., Cloughesy T., Perry J.R., Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma – are we there yet. *Neuro Oncol*, 2013, vol. 15, no. 1, pp. 4–27.
34. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*, 2010, vol. 28, no. 11, pp. 1963–1972.
35. Yamaguchi S., Terasaka S., Kobayashi H., Narita T., Hirata K., Shiga S., Usui R., Tanaka S., Kubota K., Murata J., Asaoka K. Combined use of positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose and (11)C-methionine for preoperative evaluation of gliomas. *No Shinkei Geka*. 2010, vol. 38, no. 7, pp. 621–628.
36. Yang I., Aghi M.K. New advances that enable identification of glioblastoma recurrence. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, vol. 6, pp. 648–657.
37. Tyutin L.A., Stanzhevskiy A.A., Panfilenko A.F., Kostenikov N.A., Ilyushchenko Yu.R. Vozmozhnosti ispolzovaniya metodov molekulyarnoy vizualizatsii s kompleksom sovremennykh radiofarmatsevticheskikh preparatov v neyronkologii [Possibilities of using molecular imaging methods with a complex of modern radiopharmaceuticals in neurooncology]. *Voprosy onkologii* [Problems in oncology]. 2013, vol. 59, no. 4, pp. 420–427.
38. Granov A.M., Tyutin L.A., Stanzhevskiy A.A. Primenenie tekhnologiy yadernoy meditsiny v nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii [Application of nuclear medicine technologies in neurology, psychiatry and neurosurgery]. *Vestnik RAMN* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2012, no. 9: pp. 13–18.
39. Zhuravleva A, Shershever A. S., Bentsion D. L. Vozmozhnosti perfuzionnoy KT v otsenke rezul'tatov kombinirovannogo i kompleksnogo lecheniya gliom golovnogo mozga [Possibilities of perfusion CT in the evaluation of the results of combined and complex treatment of brain gliomas]. *Luchevaya diagnostika i terapiya* [Radiation diagnosis and therapy]. 2012, no. 2, pp. 81–84.
40. Marusina M.Ya., Kaznacheeva A.O. Sovremennye vidy tomografii [Modern types of tomography] Ucheb. posobie. SPb: SPbGU ITMO, 2006. 132 p.
41. Trofimova T.N., Trofimov E.A. Sovremennye strategii luchevoj diagnostiki pri pervichnykh opukholyakh golovnogo mozga [Modern strategies of radiation diagnosis in primary brain tumors]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology], 2013, vol. 14, no. 3, pp. 141–147.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Иващенко Игорь Михайлович, врач-нейрохирург высшей категории отделения нейрохирургии краевой клинической больницы г. Красноярска.
Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»
ул. Партизана Железняка, 3, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Шнякин Павел Геннадьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом ПО, заместитель руководителя регионального сосудистого центра ККБ г. Красноярска, главный нейрохирург Красноярского края
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
shnyakinpavel@mail.ru

Катаева Анна Андреевна, студент
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Павлова Ирина Сергеевна, студент
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Григорян Кнарик Врежовна, студент
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Ширванян Мария Андраниковна, студент
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

ул. Партизана Железняка, 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Ivashchenko Igor Mikhaylovich, Neurosurgeon of the Highest Qualification of Department of Surgery at Krasnoyarsk regional clinical hospital
*Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital
3, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Shnyakin Pavel Gennadevich, MD, Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Deputy Head of the Regional Vascular Center at Krasnoyarsk
*Regional Clinical Hospital, Chief Neurosurgeon of Krasnoyarsk Region
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
shnyakinpavel@mail.ru*

Kataeva Anna Andreevna, Student
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Pavlova Irina Sergeevna, Student
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Grigoryan Knarik Vrezhovna, Student
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Shirvanyan Mariya Andranikovna, Student
*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky
1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-88-110

УДК 616-006.6

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФфуЗНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ОБУСЛОВЛЕННЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МУТАЦИЯМИ

Быков И.И., Немцова М.В., Хоробрых Т.В.

В структуре онкологической заболеваемости во всем мире рак желудка занимает пятое место и является третьей среди наиболее распространенных причин смерти от рака, абсолютное число смертельных случаев в год оценивается в 723 000. Подавляющее большинство случаев рака желудка имеют спорадический характер, но известно, что 1–3% являются проявлением наследственных форм и синдромов. Настоящая статья посвящена новым тенденциям и стратегии в управлении риском развития наследственного диффузного рака желудка. Освещены основы генетического консультирования и современные критерии отбора семей, с целью проведения анализа наследственных мутаций. Рассмотрены вопросы эндоскопического скрининга и динамического наблюдения за состоянием слизистой оболочки желудка. Обсужден возможный подход к выбору тактики хирургического лечения в объеме профилактической гастрэктомии. Обобщены особенности морфологического исследования при наследственно диффузном раке желудка. Изложены принципы послеоперационного ухода. Рассмотрены перспективы медицинского обеспечения пациентов с наследственным диффузным раком желудка.

Ключевые слова: наследственный рак желудка; диффузный рак желудка; мутации гена CDH1; генетическое консультирование.

SURVEILLANCE OF PATIENTS WITH DIFFUSE GASTRIC CANCER ASSOCIATED WITH HEREDITARY MUTATIONS

Bykov I.I., Nemtsova M.V., Khorobrykh T.V.

Worldwide the gastric cancer holds fifth place above all oncological diseases and the third among the most common causes of death from cancer, the total num-

ber of deaths per year is estimated at 723 000. The vast majority of cases of the gastric cancer are sporadic, but it is known that 1–3% are a manifestation of the hereditary forms and syndromes. This article is dedicated to the new trends and strategies in the management of the risk of the hereditary diffuse gastric cancer. The basics of genetic counseling and current criteria for selecting families are covered, in the aim of analyzing hereditary mutations. The problems of endoscopic screening and dynamic monitoring of the gastric mucosa are discussed. A possible approach of the surgical treatment as preventive gastrectomy is discussed. The features of morphological studies in hereditary diffuse gastric cancer are outlined. The principles of postoperative care are covered. The prospects of medical support for patients with hereditary diffuse stomach cancer are reviewed.

Keywords: *hereditary gastric cancer; diffuse gastric cancer; CDH1 gene mutation; genetic counseling.*

Введение

В структуре онкологической заболеваемости во всем мире рак желудка (РЖ) занимает пятое место и является третьей среди наиболее распространенных причин смерти от рака, абсолютное число смертельных случаев в год оценивается в 723 000 [1]. Однако на настоящий момент не разработаны рекомендации по ведению пациентов с наследственным диффузным раком желудка, тематика наследственного рака желудка в отечественной медицинской литературе освещена недостаточно. Подавляющее большинство случаев РЖ имеют спорадический характер, но известно, что 1–3% являются проявлением наследственных форм и синдромов. Так, к данным синдромам относятся: синдром Ли-Фраумени, синдром Линча, синдром Пейтца-Егерса, наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников, ассоциированный с мутациями в генах BRCA1/2, MUTYH-ассоциированной полипоз, семейный аденоматозный полипоз (САП), ювенильный полипоз и синдром множественных гамартом, ассоциированный с геном PTEN (синдром Коудена). Риск развития рака желудка при этих синдромах существенно различается по данным различных популяционных исследований, но в целом низок. Корреляционный анализ, проведенный впервые более 15 лет назад установил, что наследственные мутации в гене *CDH1*, кодирующем супрессорный белок E-кадгерин, являются причиной развития наследственного диффузного рака желудка (НДРЖ) [2, с. 403]. В 1999 г. были установлены критерии для отбора семей с целью проведения скрининга наследственных мутаций в гене *CDH1*, их пересмотр произошел в 2010 г. [3, с. 440–441]. Не все

семьи, удовлетворяющие этим критериям, имеют мутации в гене *CDH1*, что указывает на возможность вовлечения других генов в развитие предрасположенности к диффузному раку желудка (ДРЖ). Наследственные мутации гена *CTNNA1* были описаны в трех семьях, у представителей которых был выявлен ДРЖ, и только одна из этих семей удовлетворяла критериям НДРЖ от 2010 г. [4, с. 30].

Генетическое консультирование и анализ мутации

Генетическое консультирование является важным компонентом оценки и управления риском при НДРЖ. Оно должно включать в себя стандартное генетическое обследование медицинским генетиком, сбор подробного семейного анамнеза, оценивающего не менее трех поколений родословной пробанда, гистологическое подтверждение диагноза ДРЖ и/или предраковых состояний (карцинома *in situ* или педжетоидное распределение перстневидных клеток), а также прогнозирование риска развития ДРЖ. Необходимо оформление добровольного информированного согласия на проведение генетического тестирования. К пациентам с мутацией в гене *CDH1* должен быть применен мультидисциплинарный подход, задействована многопрофильная команда специалистов (МПКС), имеющих опыт в абдоминальной хирургии, гастроэнтерологии, диетологии, патоморфологии, оказании психосоциальной поддержки. Генетическое тестирование может проводиться момента совершеннолетия пробанда (в среднем с возраста 16–18 лет). Тестирование более молодых членов семьи при отсутствии установленного у них диагноза может быть рассмотрено в индивидуальном порядке. Зарегистрированы случаи ДРЖ в возрасте до 18 лет у членов семей, генетически отягощенных по данному заболеванию [5, с. 354], однако в общем риск развития ДРЖ до 20 лет крайне низок [6, с. 1349].

По результатам недавнего исследования 75 пациентов с ДРЖ – представителей семей, отягощенных носительством мутации гена *CDH1*, – обновлена информация по пенетрантности патогенной мутации гена *CDH1*. Семьи с миссенс-мутацией в гене *CDH1*, а также семьи, для которых информация о генетическом тестировании недоступна, были исключены из исследования. Совокупный риск ДРЖ у носителей мутации *CDH1* к возрасту 80 лет составил 70% для мужчин (95% ДИ 59–80%) и 56% для женщин (95% ДИ 44–69%) [4, с. 30].

Медицинские генетики (или другие члены МПКС) должны проинформировать консультируемого о перспективах операции на желудке и возможностях динамического наблюдения. Подтвержденным носителям патогенных

мутаций *CDH1* рекомендуется профилактическая гастрэктомия. Некоторые пациенты могут пожелать отложить проведение профилактической гастрэктомии по тем или иным причинам, для них эндоскопическое динамическое наблюдение следует рассматривать как промежуточный этап перед оперативным лечением.

Критерии для проведения тестирования наследственных мутаций гена *CDH1*

Последние рекомендации 2010 г. расширили клинические критерии отбора пациентов для тестирования на мутации гена *CDH1*. Частота выявления мутаций *CDH1* до 2010 г. с использованием критериев отбора, установленных в 1999 г., составляла 25–50% [7, с. 22]. Использование новых критериев привело к снижению выявления случаев носителей мутаций гена *CDH1* в странах с низким уровнем заболеваемости РЖ, которое снизилось до 10–18% [4, с. 30]. Это снижение можно частично объяснить обогащением крупных и подозрительных в отношении ДРЖ семей (то есть появлением новых членов семей, не являющихся носителями мутаций), которые вошли в исследования, опубликованные до 2010 г. Следует отметить, что настоящие критерии предназначены для стран с низким уровнем заболеваемости sporadическим РЖ. Для стран с высоким уровнем заболеваемости sporadическим РЖ имеются немногочисленные публикации или разборы отдельных клинических случаев пациентов с выявленной *CDH1* мутацией, однако крупные когортные исследования на настоящий момент отсутствуют. По данным немногочисленных публикаций из Южной Кореи, Японии и Португалии, уровень обнаружения патогенных наследственных мутаций *CDH1* при НДРЖ и раннем РЖ оценивается в 8–15% [8, с. 1898]. В рамках формирования рекомендаций, принятых в 2010 г., проведено объединение первого (*два или более случаев РЖ в семье, один ДРЖ в возрасте моложе 50 лет*) и второго (*три или больше случаев ДРЖ независимо от возраста*) критериев тестирования в один: *два или более случаев РЖ независимо от возраста, по меньшей мере один из которых – подтвержденный гистологически ДРЖ у родственников первой и второй степеней родства*. Два других критерия тестирования не были изменены: *пациент с ДРЖ моложе 40 лет с собственной или семейной историей ДРЖ и ДРМЖ, при этом одно из заболеваний возникло в возрасте до 50 лет*. Есть и другие семьи, в которых необходимо проведение генетического тестирования. *Наличие двустороннего долькового рака молочной железы (ДРМЖ) в возрасте до 50 лет или наличие нескольких близких родственников с ДРМЖ (двое*

из которых в возрасте до 50 лет) определяет показание к тестированию на мутации *CDH1* [9, с. 487]. Тестирование следует также проводить лицам, у которых имеется заячья губа и/или волчья пасть в сочетании с ДРЖ; данное положение также относится и к членам семей, где встречается это сочетание [10, с. 139–140]. В тех случаях, когда патоморфолог выявляет карциному *in situ*, представленную перстневидными клетками и/или педжетоидное распределение перстневидных клеток в слизистой оболочке желудка (СОЖ), также следует проводить генетическое тестирование, так как это редкое состояние крайне нехарактерно для спорадического рака. Генетическое тестирование следует, по возможности, проводить пробанду, у которого выявлены изменения. Если пробанд, у которого выявлены изменения, умер, но имеются замороженные, фиксированные формалином или парафином ткани (предпочтительно не пораженные опухолью), необходимо провести их тестирование на наследственные мутации гена *CDH1*. В случае, если ткани больного отсутствуют или их качество недостаточно для выполнения теста, приемлемым является тестирование родственников. При этом тестирование должно быть выполнено, по меньшей мере, троем родственникам первой степени родства одновременно, тем самым увеличивается вероятность обнаружения мутации *CDH1*. Следует помнить, что тестируемые родственники имеют 50% вероятность наследования мутантного аллеля гена *CDH1*.

Генетическое тестирование: лабораторные возможности

Генетическое тестирование крови или ткани на наследственные мутации должно быть выполнено в сертифицированных молекулярных диагностических лабораториях. Анализ гена *CDH1* должен включать мутационный анализ всей открытой рамки считывания, включая границы интронов и экзонов, а также анализ числа копий отдельных экзонов для обнаружения внутригенной делеции или дупликации экзона. В настоящее время анализ в основном осуществляется с помощью комбинации секвенирования по Сенгеру и мультилокусного лигирования с последующей амплификацией (MLPA). На сегодняшний день описано более 155 различных наследственных мутаций гена *CDH1*, большинство из которых являются патогенными, но имеется и ряд вариантов неопределенного значения [11, с. 365–366]. *CDH1* представляет собой ген-супрессор опухоли и, следовательно, необходимы изменения во втором аллеле для инициации опухолевого процесса. Пусковой механизм и молекулярный механизм, с помощью которого второй аллель *CDH1* инактивируется, может включать в себя метилирование, соматические мутации и потерю гетерозиготности [12, с. 300]. К настоящему времени Институ-

том молекулярной патологии и иммунологии университета Порту (Португалия) зарегистрировано 49 наследственных вариантов миссенс-мутаций гена *CDH1*, большая часть которых классифицируется как вредные и, таким образом, возможно, они являются патогенными.

В настоящее время не существует международной базы данных, которая содержит все наследственные мутации *CDH1* и полиморфные варианты, выявленные на текущий момент. Эта база в настоящее время находится в стадии формирования <http://www.LOVD.nl/CDH1>. Она может быть использована с целью уточнения, является ли выявленная мутация *CDH1* уже известной, ведет ли она к развитию заболевания или возникает по его причине, выявлена ли она популяционным анализом, сегрегационным анализом, получена в моделируемом эксперименте, функциональным анализом *in vitro* или данные изменения редки и встречаются у ограниченного числа индивидов, семей.

В настоящее время описаны три семьи, отвечающие новым принятым критериям, у них выявлена наследственная мутация гена *CTNNA1* [4, с. 30]. Положение о наличии в семье *CDH1* мутации не является обоснованным, даже если клиническая картина заболевания сходна с той, что есть в семьях носителей *CDH1* мутации. С учетом функциональной связи между двумя генами они могут представлять собой лишь копию данного гена. Носители таких мутаций должны быть проинформированы о возможности проведения профилактической гастрэктомии и других мер по профилактике рака, рекомендованных для НДРЖ, но с той оговоркой, что данные рекомендации не имеют под собой достаточного количества научных исследований. Недавно были описаны семьи с мутациями генов *BRCA2* и *PALB2*, к ним рекомендуется применять те же принципы, что описаны в национальных руководствах по НДРЖ. Вполне вероятно, что будут открыты мутации других генов, ассоциированные с НДРЖ, с использованием секвенирования следующего поколения. Так, в результате использования разных методов анализа генома была описана мутация гена *MAP3K6* [13].

Скрининг и динамическое наблюдение

Эндоскопический скрининг и динамическое наблюдение за состоянием слизистой оболочки желудка

Для пациентов с неопределённым статусом мутации *CDH1* эндоскопическое исследование является скринингом, в то время как для пациентов с подтвержденной мутацией гена данное исследование проводится в рамках динамического наблюдения. Индивидам, у которых выявлена

наследственная мутация *CDH1*, должна быть рекомендована профилактическая гастрэктомия, независимо от находок, выявленных при эндоскопическом исследовании. Тем не менее, сроки проведения операции могут варьировать в зависимости от собственного решения пациента, возраста, а также его физической и психологической готовности. Пациентам, которым планируется гастрэктомия, должно быть выполнено предоперационное эндоскопическое исследование с целью поиска макроскопических фокусов опухоли, так как это может привести к изменению плана лечения. Эндоскопическое исследование также выполняется, чтобы исключить другие заболевания, например, пищевод Барретта, которые могут изменять объем оперативного вмешательства.

Пациентам с мутацией *CDH1*, которым не была проведена гастрэктомия по причине отказа пациента или наличия противопоказаний по физическому или психическому состоянию, следует проводить регулярные эндоскопические исследования. Пациентам, отказывающимся от хирургического вмешательства, динамическое наблюдение может помочь в принятии решения о необходимости гастрэктомии в случае выявления у них микроскопических очагов опухоли или перстневидных клеток. Тем не менее, пациенты должны быть осведомлены, что отсрочка операции может быть крайне опасным решением [14, с. 80–81].

Ведение лиц с результатом тестирования на мутацию *CDH1* «неопределенного значения» и тех, в чьей семье может быть выявлена мутация данного гена, является непростой задачей. Мы рекомендуем интенсивное динамическое эндоскопическое наблюдение в экспертном центре семьям, которые удовлетворяют критериям НДРЖ. Эндоскопический скрининг играет важную роль в принятии клинических решений, так как у 2/7 пациентов (1/5 семей), удовлетворяющих критериям НДРЖ, получают отрицательный результат тестирования на мутации *CDH1* [14, с 80]. Так, пациентам, у которых эндоскопически выявлены минимальные злокачественные поражения, все же следует рекомендовать гастрэктомию. Все пациенты, удовлетворяющие критериям НДРЖ, прошедшие эндоскопическое исследование, должны быть проинформированы, что, учитывая мелкоочаговый характер изменений и их плохую эндоскопическую визуализацию, данные изменения не могут быть подтверждены результатами прицельной биопсии.

Эндоскопический протокол НДРЖ

Эндоскопические исследования следует выполнять в центрах, где есть мультидисциплинарная база. Тем не менее, нужно понимать, что часть па-

циентов не смогут добраться до таких центров по тем или иным причинам. В этом случае консультация экспертного центра по протоколу эндоскопического исследования, проведенного по месту проживания, в комбинации с гистологическим исследованием могут стать хорошей альтернативой. Как было отмечено выше, оптимальная частота проведения эндоскопического исследования не определена. На основе имеющегося опыта рекомендуется ежегодное проведение эндоскопического исследования. При этом риск кровотечения может быть несколько выше ввиду большего числа биопсий. В этой связи рекомендуется отменять антикоагулянты накануне процедуры. Эндоскопическое исследование должно быть выполнено с использованием эндоскопа высокой четкости (HD), в белом свете, процедура должна занимать не менее 30 минут, чтобы обеспечить тщательный осмотр слизистой оболочки при многократном раздувании и сдувании желудка, а также сопровождаться сбором биоптатов. СОЖ должна быть тщательно отмыта перед исследованием комбинацией муколитика и пеногасителя, смешанных со стерильной водой. Макроскопическая картина СОЖ и любые очаговые изменения должны быть сфотографированы или фиксированы на видео для дальнейшего соотношения с результатами гистологического исследования образцов, полученных при биопсии.

До начала оценки мелких очагов желудок должен быть неоднократно раздут и сдут с целью оценки его растяжимости. Плохая растяжимость стенки желудка, отсутствие расправления складок должны рассматриваться как возможный инфильтративный рост опухоли, как *linitis plastica*. Если заподозрен подслизистый рост опухоли, помимо биопсии следует проводить мультиспиральную компьютерную томографию и эндоскопическое ультразвуковое исследование с целью визуализации слоев стенки желудка.

Из-за того, что очаги перстневидных клеток могут быть крайне малы и определены только при микроскопии, необходимо проводить многократную биопсию (с получением большого числа биоптатов), чтобы увеличить вероятность морфологической верификации диагноза [12, с. 295]. Рекомендуется проводить биопсию любых эндоскопически видимых участков поражения, в том числе и бледных участков слизистой. Следует проводить биопсию с забором материала слизистой каждой из следующих анатомических зон: препилорического, антрального отделов, переходной зоны, тела, дна и кардии. По Кембриджскому протоколу необходим забор не менее 30 образцов ткани [3, с. 437], даже если это будет приводить к увеличению выборки из-за большой площади слизистой желудка, хотя забор большого числа биоптатов на практике технически не выполним [15, с. 1710]. Биопсия может быть сделана с использованием стандартных щип-

цов, в идеале оборудованных шипом, так как это поможет захватить собственную пластинку слизистой, в которой могут присутствовать очаги перстневидных клеток. В случае четко визуализируемого поражения целесообразно выполнять эндоскопическую резекцию слизистой оболочки для получения адекватного образца ткани, гистологическое исследование которого позволит оценить и задокументировать степень инвазии. Данную манипуляцию следует рассматривать как диагностическую, а не лечебную, ввиду мультифокальной характера поражения.

Особое внимание необходимо уделять бледным зонам СОЖ, так как они могут содержать микроскопические скопления атипичных клеток, не являясь специфичными очагами [16, с. 465]. Последние данные также свидетельствуют о том, что данные области видны при тщательном рассмотрении в белом свете, а также с использованием NBI-режима (режим, позволяющий оценивать сосудистые структуры), что позволяет лучше оценивать данные зоны.

Будущее динамического наблюдения за состоянием слизистой желудка

В свете появления новых эндоскопических технологий, таких как NBI-режим, VLI-режим, I-scan режим, аутофлуоресцентная эндоскопия, Пнв-усиление и конфокальная прижизненная эндомикроскопия, значительно улучшающих диагностику, необходимо продолжение исследований их возможного применения с целью оптимизации эндоскопического мониторинга лиц с высоким риском развития ДРЖ. Учитывая редкость этого состояния, должны быть проведены многоцентровые исследования, придерживающиеся строго определенного протокола. Кроме того, следует отметить, что протокол мультифокальной биопсии приводит к образованию рубцов, которые в дальнейшем могут принимать вид бледных пятен. Также было бы очень ценно сравнить эффективность подхода прицельной биопсии с текущим Кембриджским протоколом, который предполагает проведение нескольких случайных биопсий. Такие исследования обобщат данные об изменениях, наблюдаемых в бледных областях, и помогут определить особенности, указывающие на фокусы перстневидных клеток.

Гастрэктомия

Профилактическая гастрэктомия: показания и сроки проведения операции

Профилактическую гастрэктомию следует рекомендовать подтвержденным носителям патогенной герминальной мутации *CDH1*. Некото-

рые авторы утверждают, что термин «профилактическая гастрэктомия» является неточным и апеллируют к термину «риск-снижающая гастрэктомия», поскольку большинство носителей мутации к моменту операции уже имеют микроскопические очаги перстневидных клеток. Для этих пациентов гастрэктомия полностью исключает риск развития карциномы желудка и действительно является профилактической с точки зрения предотвращения смерти от рака желудка.

Оптимальные сроки проведения профилактической гастрэктомии неизвестны, и, как правило, весьма индивидуальны. Так как эта операция в значительной степени влияет на качество жизни, решение о ней должно быть принято взвешенно, объективно и своевременно. Важное значение имеет консультирование по поводу плюсов и минусов вмешательства. Обсуждение возможности проведения гастрэктомии с носителями наследственной мутации *CDH1* должно проводиться по достижении ими возраста 20–30 лет [17, с. 270]. Решение о проведении профилактической гастрэктомии носителям мутации *CDH1* старше 75 лет должно приниматься на основании информации о физическом состоянии пациента и риске развития осложнений. У пробандов следует принимать во внимание семейный фенотип, возраст наступления клинических проявлений рака. Вероятно, существует период, в течение которого перстневидные клетки не распространяются или не наблюдается их прогрессивного размножения, пока пролиферативный индекс низкий, поэтому очевидно, что сроки выполнения профилактической гастрэктомии должны быть раньше клинических проявлений рака [12, с. 301–302]. Это объясняет, почему после профилактической гастрэктомии опухоли стадированы как T1N0 [18, с. 875]. Пациенты, имеющие клинические проявления распространенного НДРЖ имеют плохой прогноз, и лишь 10% имеют потенциальную возможность к излечению [19, с. 347]. Даже если лечение оценивается как потенциально возможное, 5-летняя выживаемость по-прежнему не превышает 30% [20, с. 687]. И пока наши знания о патогенезе перстневидноклеточного рака накапливаются, у некоторых пациентов есть возможность отложить профилактическую гастрэктомию до половозрелого возраста, когда ее проведение более безопасно. Важно долгосрочное мультидисциплинарное наблюдение за пациентами, которым проведена профилактическая гастрэктомия на протяжении всей их жизни.

Особенности операции

Необходимый объем операции состоит в гастрэктомии с реконструктивным анастомозом по Ру таким образом, чтобы тонкокишеч-

но-тонкокишечный анастомоз находился на расстоянии не менее 50 см дистальнее пищеводно-желудочного с целью уменьшения риска билиарного рефлюкса. Проксимальная линия резекции должна проходить через дистальный отдел пищевода, слизистая которого представлена многослойным плоским неороговевающим эпителием, чтобы гарантировать отсутствие слизистой кардиального отдела в оставшейся проксимальной части [21, с. 145]. Это может быть подтверждено путем срочного гистологического исследования проксимального края резекции или эндоскопической маркировки зоны пищеводно-желудочного перехода на операционном столе.

Оптимальный объем лимфодиссекции пока обсуждается. Среди пациентов с ранней стадией аденокарциномы желудка кишечного типа (pT1a) частота метастазирования в лимфоузлы составляет 2–5% [22, с. 277] и увеличивается до 6% при недифференцированном или диффузном типе [23, с. 510]. В опухолях pT1b с инвазией в подслизистый слой метастазы в лимфатические узлы обнаруживаются в 17–28%, увеличиваясь в процентном соотношении в зависимости от глубины инвазии. У большинства пациентов, проходящих профилактическую гастрэктомию по поводу НДРЖ, выявляется по крайней мере T1a стадия распространения опухоли. Поскольку предоперационная гастродуоденоскопия не может исключить наличие T1b степени поражения и, соответственно, более высокого риска метастатического поражения лимфоузлов, а в ходе интраоперационной ревизии также не удастся полноценно оценить статус опухолевого поражения лимфатических узлов, то проведение лимфодиссекции, как минимум в объеме D1 (с включением лимфатических узлов групп 1–7) является оправданным шагом.

Морфология

Гистологическое исследование биоптатов желудка пациентов, у которых заподозрен НДРЖ

Биоптаты пациентов с отягощенным семейным анамнезом по ДРЖ, которые прошли эндоскопический скрининг в соответствии с Кембриджским протоколом, следует тщательно исследовать. Биоптаты должны быть окрашены гемотаклином и эозином, а также по Шиффу, что является стандартом исследования. Специфическое поражение при НДРЖ, представленное мелкими очагами типичных перстневидных клеток, иногда может быть дополнено наличием небольшого числа мелких атипичных

клеток в собственной пластинке слизистой оболочки без инфильтрации подслизистой. Преинвазивные поражения при перстневидноклеточном раке (ПКР) могут быть представлены:

1) ПКР *in situ*, что соответствует наличию перстневидных клеток с гиперхромными и деполаризованными ядрами на базальной мембране желез, замещающих нормальные клетки этой железы;

2) педжетоидным распределением перстневидных клеток под сохранившимся эпителием желез и ямок, а также в базальной мембране [24, с. 60].

Гистологическое исследование при гастрэктомии: классификация микроскопических очагов и определение роли их выявления

Макроскопическая оценка и отбор проб из препарата после профилактических гастрэктомий должны следовать протоколу. Гистологическое описание должно быть сделано с использованием контрольного списка, представленного в таблице 1.

Таблица 1.

Оценка морфологических изменений СОЖ

Контрольный список для оценки морфологического материала прилученного при профилактической гастрэктомии	
1. Характеристики для очагов \geq pT1b	<p>Паттерн роста (диффузная инфильтрация против локализованной опухоли)</p> <p>Анатомическая локализация (кардия, дно, тело, переходная зона, антральный отдел)</p> <p>Размеры очага</p> <p>Гистологический тип в соответствии с классификацией ВОЗ [25] и Лорена [26]</p> <p>Инвазия в лимфатические, венозные сосуды и нервы (наличие, отсутствие)</p> <p>Опухоль, лимфатические узлы, отдаленные метастазы</p>
2. Характеристики для очагов pT1a ПКР	<p>Количество очагов</p> <p>Анатомическая локализация (кардия, дно, тело, переходная зона, антральный отдел)</p> <p>Размеры очага</p> <p>Агрессивные черты опухоли: полиморфизм, потеря муцина, шпindel-клетки, мелкие клетки, митозы</p> <p>Стромальная реакция, связанная с опухолью: десмопластическая, лимфатическая, эозинофильная или гранулематозная воспалительная реакция</p> <p>Края резекции (проксимальный пищеводный, дистальный – слизистая двенадцатиперстной кишки, включая луковицу), с целью подтверждения удаления всей слизистой желудка и отсутствия опухолевой ткани в краях резекции</p> <p>Состояние лимфатических узлов</p>

Окончание табл. 1.

3. Изменения слизистой не относящиеся к неопластическим: изменения, которые наиболее часто встречаются при данных случаях	Гиперпластические изменения слизистой Вакуолизация поверхностного эпителия Сферические изменения
4. Другие находки в окружающей слизистой	Воспалительные изменения (острое, хроническое, эрозия, изъязвление) Н. pylori Внутриэпителиальные лимфоциты Лимфоидная инфильтрация Железистая атрофия Кишечная метаплазия Аденоматозная дисплазия

Практически во всех препаратах, полученных после гастрэктомий, были выявлены мелкие очаги ПКР или рак *insitu* из перстневидных клеток, хотя иногда они были обнаружены только после пересмотра морфологом, специализирующимся в данной области [5, с. 355; 27, с. 348; 28, 26].

Наличие большого числа очагов аденокарциномы с градацией T1a и малого числа с градацией *in situ* предполагает, что инвазия в собственную пластинку слизистой перстневидных клеток может возникать без наличия морфологически подтвержденной карциномы *in situ* [29, с. 26]. Очень важно маркировать участки забора биоптатов в препарате удаленного желудка, чтобы узнать больше о механизмах распространения раннего НДРЖ.

Обязательно следует оценивать края резекции на предмет наличия редуальной слизистой желудка и опухоли. Следует отметить, что железы кардиального типа могут диффузно располагаться в собственной пластинке слизистой на разных участках пищевода. Риск для развития ПКР в железах кардиального отдела желудка не определен, частота его развития не оценена статистически [30]. Тем не менее, метапластическая и гетеротипная слизистая желудка может определяться на различных участках ЖКТ. Так, в группе из 19 пациентов, которым была проведена гастрэктомия, в трех случаях (16%) была выявлена гетеротипическая слизистая желудка в области двенадцатиперстной кишки, и в одном из трех (5,3%) был выявлен ПКР [31].

Гистологическое исследование при распространенном НДРЖ

Как и спорадический ДРЖ, распространенный НДРЖ преимущественно представлен в виде *linitis plastica* с диффузной инфильтрацией стенки

желудка. При гистологическом исследовании определяются сгруппированные или единичные перстневидные клетки. Обычно данные опухоли состоят из полиморфного неопластического инфильтрата с небольшим количеством или полным отсутствием классических перстневидных клеток. В меньшем количестве случаев опухолевые клетки располагаются в небольших агрегатах, иногда розетками или железоподобными структурами. Также могут выявляться скопления внеклеточного муцина, в котором плавают опухолевые клетки. Хотя нет никаких специфических морфологических признаков, указывающих на наследственный характер опухоли, поражения *in situ* и педжетоидное распространение перстневидных клеток в окружающую нормальную слизистую являются важными характеристиками для постановки диагноза. Анализ 103 образцов желудка у членов семей с НДРЖ, не имеющих установленной наследственной мутации гена *CDH1*, показал сходную морфологическую картину, характерную для носителей наследственной мутации гена *CDH1* [32].

Использование иммуногистохимических исследований (ИГХИ)

Местно-распространенный ДРЖ с обширной инвазией может быть легко обнаружен при окрашивании гематоксилином и эозином. Использование ИГХИ для нейтрального муцина, окраска Шифф-йодной кислотой с предварительной обработкой диастазой целесообразны для обнаружения или подтверждения мелких внутрислизистых очагов, в которых опухолевые клетки распределены среди сохранившихся ямок и желез. Данные виды окрашивания должны выполняться рутинно при обработке образцов полученных при биопсии желудка в ходе эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и пригастрэктомии, выполненных пациентам с НДРЖ [33, с. 1008]. Окраска на цитокератины может помочь подтвердить эпителиальную природу перстневидных клеток, если есть какие-либо сомнения. Иммуноэкспрессия Е-кадгерина может быть снижена или отсутствовать при раннем раке, контрастирование в норме присутствующего в мембране Е-кадгерина может наблюдаться в границах с опухолью интактной СОЖ [34, с. 2137]. При педжетоидном распространении карциномы *in situ* иммуноэкспрессия Е-кадгерина также может быть снижена или отсутствовать. Однако экспрессия Е-кадгерина не всегда снижается или отсутствует; все зависит от типа мутации специфических механизмов инактивации аллеля дикого типа [34, с. 2137]. При ДРЖ у пациентов, не имеющих наследственной мутаций гена *CDH1*, паттерн экспрессии Е-кадгерина также часто снижается или отсутствует. Таким образом, окрашивание Е-кадгерина не следует ис-

пользовать в качестве способа предварительного скрининга для отбора пациентов, имеющих наследственную мутацию *CDH1*.

Перспектива исследований в области молекулярного патогенеза НДРЖ

Вопрос, на который пока нет ответа, как долго ранний НДРЖ не будет проявляться клинически? На каком этапе развития заболевания пациенту потребуется экстренная помощь, опухоль станет быстро прогрессировать, когда приведет к летальному исходу?

Продолжение сбора данных о пациентах, которые выбирают консервативную тактику динамического эндоскопического наблюдения, имеет важное значение и поможет ответить на этот вопрос. Кроме того, необходим тщательный анализ механизмов, ответственных за инактивацию второго аллеля гена *CDH1* как самого раннего изменения, приводящего к развитию НДРЖ, что впоследствии поможет определить стратегии для проведения химиопрофилактики. Молекулярный фон больных с НДРЖ в отсутствие выявленной мутации гена *CDH1* еще предстоит уточнить, в том числе необходимо отслеживать любые специфические морфологические особенности РЖ с целью установления других наследственных синдромов рака. Маевский [35, с. 622–624] описал семью, в которой выявлена наследственная мутация гена *CTNNA1*, приводящая к развитию ДРЖ, представленного множественными внутрислизистыми очагами перстневидных клеток. ИГХИ на альфа-Е-катенин, направленное на выявление перстневидных клеток, не дали окрашивания, в то время как опухоли из 10 других родословных, имеющих НДРЖ, но не имеющих мутации генов *CDH1* и *CTNNA1*, при данном окрашивании выявлялись. Недавно были описаны две семьи, одна из которых имела иммуногистохимический фенотип с потерей альфа-катенина и Е-кадгерина в большей степени представленным в цитоплазме, а не на мембране клетки [4, с. 31]. Этот факт позволяет предположить, что либо патогенность мутации гена *CTNNA1* опосредована через потерю функции Е-кадгерина, либо рак-инициирующий потенциал мутации гена *CDH1* реализуется через альфа-катенин-ассоциированный путь.

Послеоперационный уход и диета

Ведение послеоперационного периода

Психологические, физиологические и метаболические последствия гастрэктомии не следует недооценивать. Нарушение физиологических

процессов для конкретного индивида предсказать трудно, но есть надежда, что большинство пациентов вернутся к полноценной и активной жизни после операции.

Уровень качества жизни возвращается к предоперационному состоянию через 12 месяцев; тем не менее, проблемы с приемом пищи, боли в животе и дефицит массы тела в эти сроки не разрешаются [36, с. 88]. В настоящее время существует множество программ восстановления после гастрэктомии. Эти программы могут включать в себя предоперационную углеводную нагрузку, отказ от дренирования желудка и брюшной полости, раннюю активацию в комбинации с адекватной анальгезией (эпидуральная или регионарная анестезия), возобновление питания через рот в течение 3–5 дней и выписку из стационара в течение 7–10 дней. Кроме того, пациенты в течение первых 12 месяцев после операции нуждаются в посторонней помощи.

Диета

Основные моменты, которые должны быть скорректированы диетой и режимом питания после гастрэктомии:

- 1) поддержание массы тела;
- 2) обеспечение необходимой водной нагрузки, поступления достаточного количества питательных веществ, достижение должного калоража;
- 3) изменение привычек, связанных с приемом пищи.

Средняя потеря массы тела после гастрэктомии составляет 10 кг в год [36, с. 88]. Это означает, что пациенты, которые уже имели недостаток массы тела до операции или нарушение пищеварения, нуждаются в консультации и помощи.

Изменение анатомии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может нарушить акт приема пищи, что в свою очередь приведет к отсутствию удовольствия от приема пищи и психологическому нарушению акта приема пищи, а соответственно невозможности контроля массы тела. В раннем послеоперационном периоде насильственный прием пищи и жидкости может затруднить восстановление. Пациенту важно понимать перспективы выздоровления и то, что его состояние со временем улучшится.

После гастрэктомии пациенты должны принимать пищу малыми порциями. Прием больших объемов пищи и/или слишком быстрый прием пищи будет вызывать боли в животе. Демпинг-синдром представляет собой группу симптомов, которые возникают в результате изменения анатомии ЖКТ после гастрэктомии. Они обусловлены быстрым поступлением пищи в тонкую кишку и наступлением кишечной стадии пищеварения,

минуя желудочную, что в свою очередь приводит к переходу жидкости из сосудистого русла в тонкую кишку целью разжижения химуса, что вызывает различные симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы и органов брюшной полости. Поздний демпинг-синдром вызван быстрым ростом и последующим снижением уровня сахара в крови за счет запоздалой секреции инсулина. После резекции желудка пища сразу попадает в тонкую кишку, где она быстро переваривается. Кроме того, поджелудочная железа вырабатывает больше инсулина за короткий временной промежуток и его избыток приводит к быстрому снижению уровня глюкозы крови [37, с. 629–630]. Эти симптомы часто возникают в раннем послеоперационном периоде и постепенно регрессируют с течением времени. Проявления демпинг-синдрома могут быть сведены к минимуму или устранены путем подбора диеты и изменения пищевых предпочтений; в каждом отдельном случае проводимая коррекция строго индивидуальна для каждого пациента.

Другие нарушения могут включать в себя непереносимость лактозы, стеаторею, рост бактерий в тонкой кишке, стриктуру анастомоза, ощущение переполнения желудка [38, с. 191]. Следует информировать пациента о том, что толерантность к алкоголю после гастрэктомии снизится, а также может потребоваться изменение дозы ранее принимаемых препаратов.

После гастрэктомии в результате мальабсорбции может возникать дефицит питательных веществ. Мониторинг биохимических показателей и оценка питания необходимы как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки, так как недостатки отдельных элементов увеличивают риск возникновения других симптомов и заболеваний. Все пациенты должны пожизненно получать витамин B12 (пероральное, подкожное или внутримышечно) для компенсации его недостатка, контролировать уровень железа с целью профилактики анемии, уровень кальция с целью профилактики остеопороза, а также контролировать уровни микроэлементов с целью профилактики дисмикроэлементозов. Многие диетологи рекомендуют пациентам ежедневно принимать мультивитаминные комплексы с железом, однако контролировать уровень железа необходимо, так как вследствие гастрэктомии может измениться его усвоение. Также следует уделять внимание и другим неспецифическим симптомам, тем более, если они быстро не регрессируют, например, выпадение волос или сильная усталость. Эти симптомы и изменения могут быть признаком дефицита питательных веществ, который нужно выявить и разрешить.

Сопровождение пациента и последующие шаги к получению медицинской помощи и исследования НДРЖ

Учитывая редкий характер НДРЖ пока не существует единой службы генетического консультирования, психологической поддержки, гастроэнтерологического ведения, хирургического обеспечения, морфологической диагностики и послеоперационного наблюдения семей ДНРЖ. География существующих экспертных центров не охватывает тех территорий, где необходима данная помощь. С новой тенденцией к развитию телемедицины, а также возникновению различных социальных групп пациентов, как ‘No Stomach For Cancer’ (<http://www.nostomachforcancer.org/>), ‘De Gregorio Family Foundation for Stomach and Esophageal Cancer Research’ (<http://www.degregorio.org/>) в США и ‘Stichting CDH1’ (<http://stichting-cdh1.nl/>) в Нидерландах, очевиден имеющийся потенциал для сотрудничества между отдельными пациентами, медицинскими работниками, социальными объединениями пациентов с целью расширения возможностей диагностики и лечения пациентов с НДРЖ.

Список литературы / References

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature*, 1998, vol. 392, no. 6674, pp. 402-405.
3. Fitzgerald R.C., Hardwick R., Huntsman D., Carneiro F., Guilford P., Blair V., Chung D.C., Norton J., Raganath K., Van Krieken J.H., Dwerryhouse S., Caldas C. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Journal of Medical Genetics*, 2010, vol. 47, no. 7, pp. 436-444.
4. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H., Woo M., Senz J., Pinheiro H., Schrader K.A., Schaeffer D.F., Shumansky K., Zogopoulos G., Almeida Santos T., Claro I., Carvalho J., Nielsen C., Padilla S., Lum A., Talhouk A., Baker-Lange K., Richardson S., Lewis I., Lindor N.M., Pennell E., MacMillan A., Fernandez B., Keller G., Lynch H., Shah S.P., Guilford P., Gallinger S., Corso G., Roviello F., Caldas C., Oliveria C., Pharoah P.D.P., Huntsman D.G. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: CDH1 mutations and beyond. *JAMA Oncology*, 2015, vol. 1, no. 1, pp. 23-32.

5. Wickremaratne T., Lee C.H., Kirk J., Charlton A., Thomas G., Gaskin K.J. Prophylactic gastrectomy in a 16-year-old. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014, vol. 26, no. 3, pp. 353–356.
6. Pharoah P.D., Guilford P., Caldas C. International Gastric Cancer Linkage C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 2001, vol. 121, no. 6, pp. 1348–1353.
7. Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *International Journal of Surgical Pathology*, 2006, vol. 14, no. 1, pp. 21–33.
8. Oliveira C., Ferreira P., Nabais S., Campos L., Ferreira A., Cirnes L., Alves C.C., Veiga I., Fragoso M., Regateiro F., Dias L.M., Moreira H., Suriano G., Machado J.C., Lopes C., Castedo S., Carneiro F., Seruca R. E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *European Journal of Cancer*, 2004, vol. 40, no. 12, pp. 1897–1903.
9. Benusiglio P.R., Malka D., Rouleau E., De Pauw A., Buecher B., Nogues C., Fourme E., Colas C., Coulet F., Warcoïn M., Grandjouan S., Sezeur A., Laurent-Puig P., Moliere D., Tlemsani C., Di Maria M., Byrde V., Delaloge S., Blayau M., Caron O. CDH1 germline mutations and the hereditary diffuse gastric and lobular breast cancer syndrome: a multicenter study. *Journal of Medical Genetics*, 2013, vol. 50, no.7, pp. 486–489.
10. Frebourg T., Oliveira C., Hochain P., Karam R., Manouvrier S., Graziadio C., Vekemans M., Hartmann A., Baert-Desurmont S., Alexandre C., Lejeune Dumoulin S., Marroni C., Martin C., Castedo S., Lovett M., Winston J., Machado J.C., Attie T., Jabs E.W., Cai J., Pellerin P., Triboulet J.P., Scotte M., Le Pessot F., Hedouin A., Carneiro F., Blayau M., Seruca R. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of Medical Genetics*, 2006, vol. 43, no. 2, pp. 138–142.
11. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D., Hoogerbrugge N., Caldas C., Schreiber K.E., Hardwick R.H., Ausems M.G., Bardram L., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Blair V., Bleiker E., Boussioutas A., Cats A., Coit D., DeGregorio L., Figueiredo J., Ford J.M., Heijkoop E., Hermens R., Humar B., Kaurah P., Keller G., Lai J., Ligtenberg M.J., O'Donovan M., Oliveira C., Pinheiro H., Ragnath K., Rasenberg E., Richardson S., Roviello F., Schackert H., Seruca R., Taylor A., Ter Huurne A., Tischkowitz M., Joe S.T., van Dijck B., van Grieken N.C., van Hillegersberg R., van Sandick J.W., Vehof R., van Krieken J.H., Fitzgerald R.C. Hereditary diffuse gastric cancer: updat-

- ed clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics*, 2015, vol. 52, no. 6, pp. 361–374.
12. Barber M., Murrell A., Ito Y., Maia A.T., Hyland .S, Oliveira C., Save V., Carneiro F., Paterson A.L., Grehan N., Dwerryhouse S., Lao-Sirieix P., Caldas C., Fitzgerald R.C. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of Pathology*, 2008, vol. 216, no. 3, pp. 295–306.
 13. Gaston D., Hansford S., Oliveira C., Nightingale M., Pinheiro H., Macgillivray C., Kaurah P., Rideout A.L., Steele P., Soares G., Huang W.Y., Whitehouse S., Blowers S., LeBlanc M.A., Jiang H., Greer W., Samuels M.E., Orr A., Fernandez C.V., Majewski J., Ludman M., Dyack S., Penney L.S., McMaster C.R., Huntsman D., Bedard K. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLOS Genetics*, 2014, vol. 10, no. 10.
 14. Lim Y.C., di Pietro M., O'Donovan M., Richardson S., Debiram I., Dwerryhouse S., Hardwick R.H., Tischkowitz M., Caldas C., Ragnath K., Fitzgerald R.C. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2014, vol. 80, no. 1, pp. 78–87.
 15. Fujita H., Lennerz J.K., Chung D.C., Patel D., Deshpande V., Yoon S.S., Lauwers G.Y. Endoscopic surveillance of patients with hereditary diffuse gastric cancer: biopsy recommendations after topographic distribution of cancer foci in a series of 10 CDH1-mutated gastrectomies. *American Journal of Surgical Pathology*, 2012, vol. 36, no. 11, pp. 1709–1717.
 16. Shaw D., Blair V., Framp A., Harawira P., McLeod M., Guilford P., Parry S., Charlton A., Martin I. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut*, 2005, vol. 54, no. 4, pp. 461–468.
 17. Blair V., Martin I., Shaw D., Winship I., Kerr D., Arnold J., Harawira P., McLeod M., Parry S., Charlton A., Findlay M., Cox B., Humar B., More H., Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006, vol. 4, no. 3, pp. 262–275.
 18. Norton J.A., Ham C.M., Van Dam J., Jeffrey R.B., Longacre T.A., Huntsman D.G., Chun N., Kurian A.W., Ford J.M. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Annals of Surgery*, 2007, vol. 245 no. 3, pp. 873–879.
 19. Koea J.B., Karpeh M.S., Brennan M.F. Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients. *Annals of Surgical Oncology*, 2000, vol. 7, no. 5, pp. 346–351.
 20. Stiekema J., Cats A., Kuijpers A., van Coevorden F., Boot H., Jansen E.P., Verheij M., Balague Ponz O., Hauptmann M., van Sandick J.W. Surgical treatment

- results of intestinal and diffuse type gastric cancer. Implications for a differentiated therapeutic approach? *European Journal of Surgical Oncology*, 2013, vol. 39, no.7, pp. 686–693.
21. Francis W.P., Rodrigues D.M., Perez N.E., Lonardo F., Weaver D., Webber J.D. Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 2007, vol. 11, no.1, pp. 142–147.
 22. Choi J., Kim S.G., Im J.P., Kang S.J., Lee H.J., Yang H.K., Kim J.S., Kim W.H., Jung H.C., Song I.S. LymphnodemetastasisinmultiplesynLymph node metastasis in multiple synchronous early gastric cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2011, vol. 74, no.2, pp. 276–284.
 23. Kang H.J., Kim D.H., Jeon T.Y., Lee S.H., Shin N., Chae S.H., Kim G.H., Song G.A., Kim D.H., Srivastava A., Parkdo Y., Lauwers G.Y. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2010, vol. 72, no. 3, pp. 508–515.
 24. Carneiro F., Charlton A., Huntsman D. Hereditary diffuse gastric cancer. In: Bosman F.T., ed. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edn. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 2010, pp. 59–63.
 25. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edn. International Agency for Research on Cancer Scientific Publications, 2010.
 26. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 1965, vol. 64, no.1, pp. 31–49.
 27. Pandalai P.K., Lauwers G.Y., Chung D.C., Patel D., Yoon S.S. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery*, 2011, vol. 149, no.3, pp. 347–355.
 28. Bardram L., Hansen T.V., Gerdes A.M., Timshel S., Friis-Hansen L., Federspiel B. Prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: identification of two novel CDH1 gene mutations-a clinical observational study. *Familial Cancer*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 231–242.
 29. Carneiro F., Oliveira C., Suriano G., Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 2008, vol. 61, no.1: pp. 25–30.
 30. Mills S.E. *Histology for pathologists*. 3rd edn. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 1328 p.
 31. Van der Kaaij M.A. et al, unpublished data, 2014.

32. Van der Post et al, unpublished data, 2014.
33. Lee A.F., Rees H., Owen D.A., Huntsman D.G. Periodic acid-schiff is superior to hematoxylin and eosin for screening prophylactic gastrectomies from CDH1 mutation carriers. *American Journal of Surgical Pathology*, 2010, vol. 34, no. 7, pp. 1007–1013.
34. Oliveira C., Sousa S., Pinheiro H., Karam R., Bordeira-Carrico R., Senz J., Kaurah P., Carvalho J., Pereira R., Gusmao L., Wen X., Cipriano M.A., Yokota J., Carneiro F., Huntsman D., Seruca R. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology*, 2009, vol.136, no.7, pp. 2137–2148.
35. Majewski I.J., Kluijft I., Cats A., Scerri T.S., de Jong D., Kluin R.J., Hansford S., Hogervorst F.B., Bosma A.J., Hofland I., Winter M., Huntsman D., Jonkers J., Bahlo M., Bernardis R. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *Journal of Pathology*, 2013, vol. 229, no. 4, pp. 621–629.
36. Worster E., Liu X., Richardson S., Hardwick R.H., Dwerryhouse S., Caldas C., Fitzgerald R.C. The impact of prophylactic total gastrectomy on health-related quality of life: a prospective cohort study. *Annals of Surgery*, 2014, vol.260, no. 1, pp. 87–93.
37. Mine S., Sano T., Tsutsumi K., Murakami Y., Ehara K., Saka M., Hara K., Fukagawa T., Udagawa H., Katai H. Large-scale investigation into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 2010, vol. 211, no. 5, pp. 628–636.
38. Paik C.N., Choi M.G., Lim C.H., Park J.M., Chung W.C., Lee K.M., Jun K.H., Song K.Y., Jeon H.M., Chin H.M., Park C.H., Chung I.S. The role of small intestinal bacterial overgrowth in postgastrectomy patients. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011, vol. 23, no. 5, pp. e191–e196.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Быков Игорь Игоревич, врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения опухолей головы и шеи, молочных желез, кожи, мягких тканей, кандидат медицинских наук
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Российская Федерация
igor-vr@mail.ru

Немцова Марина Вячеславовна, заведующая лабораторией медицинской генетики, профессор, доктор биологических наук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Российская Федерация

Хоробрых Татьяна Витальевна, профессор по кафедре факультетской хирургии, врач-хирург онкологического хирургического отделения, доктор медицинских наук

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bykov Igor Igorevich, Oncologist, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment of Tumors of Head and Neck, Mammary Glands, Skin, Soft Tissues, Cand. Sc. (Medicine)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8-2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

igor-vr@mail.ru

Nemtsova Marina Vyacheslavovna, Professor, Head of the Laboratory of Medical Genetics, D.Sc. (Biology)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8-2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

Khorobrykh Tatiana Vitalevna, Professor, Department of Faculty Surgery, Oncologist, Oncology Surgical Department, D.Sc. (Medicine)

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8-2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-111-133

УДК 616.12-009.72

СУЖДЕНИЕ О ПОДБОРЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ДЛЯ ВРАЧА-ЛЕЧЕБНИКА

*Волкова М.С., Липилкин П.В., Зиглер Г.Д., Моисеева Ю.Н.,
Недилько А.В., Сидоренко В.О., Терпицкая Т.А.*

Цель исследования: анализ и установление простой и корректной лабораторной оценки риска развития ишемической болезни сердца для врача-лечебника в лечебно-профилактических учреждениях со слабым материально-техническим оснащением.

Материалы и методы: выполнен ретроспективный анализ 960 лабораторных показателей пациентов клинико-диагностической лаборатории Ростовского государственного медицинского университета по обращению за период с 2015 по 2017 годы в возрасте от 25 до 78 лет.

В анализ включены показатели глюкозы, креатинина, мочевины, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансфераза и липидограммы (холестерин, триацилглицериды, липопротеины высокой плотности, коэффициент атерогенности). Выборка осуществлялась на основании наличия полного соответствия показателей у каждого конкретного пациента ввиду того, что не у всех пациентов был полный спектр исследований. В итоге выборка корреляционного диапазона для: глюкозы и липидограммы составила 450 показателей, для глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансфераза, креатинина и липидограммы 309 показателей, для глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансфераза, креатинина, мочевины и липидограммы 186 показателей.

Группировка показателей липидограммы проводилась в направлениях:

- по признаку связанного повышенного показателя глюкозы ($\geq 6,1$), как вероятного эквивалентного маркера ишемической болезни сердца, у группы А и нормального ($< 6,1$) у группы Б из диапазона глюкозы и липидограммы.
- по признаку связанного повышенного абсолютного показателя аспаратаминотрансферазы (≥ 37), как вероятного маркера ишемической болезни сердца, у группы №1 и нормального (< 37) у группы

№2 из диапазона глюкозы, аспаратаминоминотрансферазы, аланинаминотрансфераза, креатинина и липидограммы.

- по признаку связанного повышенного показателя коэффициента атерогенности (≥ 3) с индексом триацилглицериды/глюкоза у группы 1а и низкого (< 3) у группы 2б из диапазона данных глюкозы, аспаратаминоминотрансферазы, аланинаминотрансфераза, креатинина и липидограммы.

Результаты: при сравнении двух групп показателей липидограммы по признаку связанного повышенного и нормального показателя глюкозы получили для холестерина, триацилглицеридов, липопротеинов высокой плотности $t=0,3$, $v \approx 956$, $p=0,76$; $t=4,2$, $v \approx 355$, $p=0,00003$; $t=0,2$, $v \approx 8$, $p=0,84$ соответственно. Так удаётся отвергнуть нулевую гипотезу (H_0) только для показателей триацилглицеридов.

При сравнении двух групп показателей липидограммы в спектре признака повышенного и нормального АСТ не удалось отвергнуть H_0 для холестерина, триацилглицеридов, липопротеинов высокой плотности при $t=0,73$, $v \approx 876$, $p=0,47$; $t=1,14$, $v \approx 481$, $p=0,25$; $t=0,54$, $v \approx 9$, $p=0,6$ соответственно. Это значит, что по отношению к признаку повышенного показателя аспаратаминоминотрансферазы не обнаружилось статистически значимой разности связанного липидного профиля с липидным профилем нормального показателя аспаратаминоминотрансферазы, при изначально установленном условии, что исследуемые показатели не имели выраженной корреляционной связи между собой.

При сравнении двух групп показателей индекса триацилглицериды/глюкоза в спектре повышенного и сниженного коэффициента атерогенности удалось отвергнуть H_0 при $t=3,8$, $v \approx 192$, $p=0,0001$. Следовательно, при установленном лабораторно риске наличия атеросклероза у исследуемой группы с повышенным коэффициентом атерогенности статистически значимо возрастает уровень показателя триацилглицериды/глюкоза.

Заключение: таким образом, из исследования удалось:

1) установить наибольшую клиническую значимость глюкозы, коэффициента атерогенности и триацилглицеридов из всех лабораторных маркёров, которые учитывались в выборке для диагностики ишемической болезни сердца;

2) подобрать оптимальный лабораторный тест, состоящий из двух анализов показателей: глюкозы и триацилглицеридов, которые соответствуют главному оценочному критерию «доступность»;

3) обозначить рекомендацию электрокардиограммы и лабораторного теста на анализ глюкозы, коэффициента атерогенности и триацилгли-

церилов, как достаточного, чтобы верифицировать диагноз ишемической болезни сердца для врача-лечебника в лечебно-профилактических учреждениях со слабым материально-техническим оснащением.

Ключевые слова: липидограмма; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; лабораторный диагностический тест; индекс триацилглицериды/глюкоза.

SELECTION OF OPTIMAL RISK ASSESSMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE FOR GENERAL PRACTITIONER

*Volkova M.S., Lipilkin P.V., Zigler G.D., Moiseeva Yu.N.,
Nedil'ko A.V., Sidorenko V.O., Terpitskaya T.A.*

The purpose of the study: analysis and establishment of a simple and valid laboratory test for diagnosis of coronary heart disease for doctors in medical institutions with poor material and technical equipment.

Materials and methods: we performed a retrospective analysis of 960 laboratory parameters of patients the clinical diagnostic laboratory of Rostov state medical university for the treatment period from 2015 to 2017 and aged 25 to 78 years.

The analysis included indices of glucose, creatinine, urea, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and dyslipidemia panel. Sampling was carried out on the basis of full compliance with the indicators in each patient in view of the fact that not all patients had full range of research. In the end, the sample correlation range: glucose and dyslipidemia panel was 450 indicators for glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine and lipid 309 indicators for glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine, urea, and dyslipidemia panel 186 indicators.

The grouping of lipid indicators was carried out in the following directions:

- on the basis of the associated increased rate of glucose ($\geq 6,1$) as a probable equivalent of the marker in coronary artery disease group and normal ($< 6,1$) the group B of the range of glucose and lipid profile.
- on the basis of the associated high absolute increased aspartate aminotransferase (≥ 37) as the likely marker of coronary artery disease, group 1 and normal (< 37), the group 2 of the range glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine and lipid profile.

- on the basis of the associated high rate atherogenic coefficient (≥ 3) iTyG the group 1a and lowest (< 3), the group 2b of the data range of glucose, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatinine and lipid profile.

Results: when comparing the two groups of indicators of lipid profile on the basis of the associated high and normal rate of glucose was obtained for cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins $t=0.3$ mm, $v \approx 956$, $p=0.76$; $t=4.2$ $v \approx 355$, $p=0.00003$; $t=0.2$, $v \approx 8$, $p=0.84$, respectively. This way it is possible to reject the null hypothesis (H_0) – only indicators triglycerides.

When comparing the two groups of indicators of lipid profile in a spectrum characteristic of high and normal aspartate aminotransferase failed to reject H_0 for cholesterol, triglycerides and low density lipoproteins at $t=0.73$, $v \approx 876$, $p=0.47$; $t=1.14$ and $v \approx 481$, $p=0.25$; $t=0.54$, $v \approx 9$, $p=0.6$, respectively. It means that relatively to the basis of the increased rate of aspartate aminotransferase statistically significant difference between associated lipid profile and lipid profile of normal increased aspartate aminotransferase, when initially provided that the investigated parameters had no correlation between them.

When comparing two groups of indicators index triacylglyceride/glucose in the spectrum of high and reduced atherogenic coefficient failed to reject H_0 when $t=3.8$, $v \approx 192$, $p=0.0001$. Consequently, when the prescribed laboratory is a risk of presence of atherosclerosis in the study group with elevated atherogenic coefficient significantly increases the level of the index triacylglyceride/glucose.

Conclusion: thus, the study gave the opportunity:

1) to establish the highest clinical significance of glucose, atherogenic index and triglycerides of all the laboratory markers included in the sample for the diagnosis of coronary artery disease;

2) to choose the best laboratory test consisting of two test indicators: glucose and triglycerides, which correspond to the main “accessibility”;

3) to indicate the recommendation of the electrocardiogram and laboratory test analysis of glucose, atherogenic index and triglycerides, as sufficient to verify a diagnosis of coronary heart disease for doctors in medical institutions with poor material and technical equipment.

Keywords: dyslipidemia panel; atherosclerosis; myocardial ischemia; laboratory diagnostic test; TyG index.

Введение

Приёмы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики создают единый метод для постановки диагноза пациенту врачом. Кли-

нические или органолептические приёмы как: опрос, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация или специальное выявление симптома по автору бессменны и незаменимы. Что касается лабораторной и инструментальной диагностики, то в условиях постоянного обновления видов исследования становится очевиднее неактуальность некогда современных подходов для определения патологии человека. Так область сердечно-сосудистых заболеваний принимала непрерывные изменения стандартов лабораторной диагностики инфаркта миокарда (ИМ), как представлено на Рисунке 1.

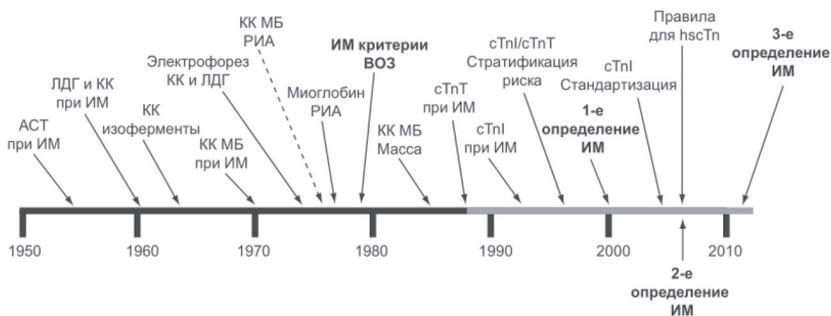


Рис. 1. Эволюция маркёров и международных критериев инфаркта миокарда [1, 2]

Fig. 1. Evolution of markers and international criteria of myocardial infarction [1, 2]

Достаточно наглядно продемонстрировано, что эволюция диагностики неизбежна ввиду не только появления других медицинских технологий, но и фабулы доказательной медицины. Как показательный результат, мы имеем на сегодня эталон критерия диагностики риска ИМ.

С другой стороны среди заболеваний системы кровообращения широкое распространение имеет атеросклероз и его проявления в виде ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. В свою очередь ИБС является собирательным термином для группы схожих по патогенезу заболеваний с острой или хронической клинической формой, каждая из которых имеет самостоятельное значение. Для верификации диагноза ИБС используют множество лабораторных и инструментальных исследований, которые являются стандартизированными и общепринятыми. Однако нет сомнения в том, что для широкодоступного и раннего выявления ИБС у пациентов на начальном этапе приоритетно рассматривать самый простой критерий оценки риска возникновения данного заболевания. Такие неспецифические критерии на сегодняшний день существуют. Например, в практике используют хорошо зарекомендовавшие себя показатели уровня: С-реак-

тивного белка, ИЛ1- β , ИЛ-6, TNF- α , сывороточного амилоида А и другие, которые связаны с возникающей эндотелиальной дисфункцией при атеросклерозе сосудов [4, 5]. Но использование таких маркёров не является повсеместным. Их проводят по прямым клиническим показаниям ввиду не низкой стоимости исследований, и это является достаточно актуальной проблемой клинической практики. Также авторами отмечается, что клинические варианты ИБС часто отмечаются у пациентов с интактными или малоизмененными коронарными артериями [6, 7, 8]. Поэтому может потребоваться глубокое изучение метаболического этиопатогенеза ИБС уже напрямую связанного не только с диагностикой атеросклероза.

К лабораторным и инструментальным исследованиям выступают требования в виде ряда оценочных критериев (ОК): простота, точность, воспроизводимость, доступность (дешевизна), диагностическая чувствительность и специфичность. В лабораторных исследованиях, помимо ОК, не стоит отвергать нативные свойства искомого маркёра, т.е. для врача-клинициста важно понимать не только характеристику нацеленного лабораторного анализа, но и в какой мере его использование поспособствует постановке правильного диагноза. Здесь врач-клиницист сталкивается с противоречиями, когда у больного человека происходит определённый патогенез, который, как правило, проявляется не одним маркёром, но не все эти маркёры имеют диагностическую, а значит и клиническую значимость.

Остановимся на неинвазивных методах диагностики ИБС. Для выявления ишемии миокарда на начальном этапе логично использовать следующие методы: электрокардиография (ЭКГ) в покое, суточное ЭКГ – мониторирование, эхокардиография (ЭхоКГ) в покое. Хорошо известно, что данные различных методов обследования у больных ИБС далеко не всегда совпадают друг с другом из-за различной чувствительности и специфичности в зависимости от формы заболевания, клинической задачи и обследуемых. Более подробная характеристика инструментальных методик представлена в Таблице 1 [9].

Но полученных данных по этим исследованиям недостаточно, чтобы верифицировать диагноз пациента. Поэтому в клинической практике наряду с инструментальными методами исследуют липидный профиль, так как на сегодня доказано, что те или иные нарушения липидограммы являются признаками атеросклероза [10, 11]. Рассматривают изменения липидного спектра сыворотки крови в виде повышения содержания общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТАГ) и/или понижения липопротеинов высокой плотности

(ЛПВП), которое может сочетаться с пониженным содержанием ХС. Ко всему прочему вычисляют коэффициент атерогенности (КА). Сама гиперлипидемия может быть представлена как повышением уровня ХС и/или ЛПНП, так и уровня ТАГ [12]. Проблема в том, что выявление высокого уровня ХС в сыворотке крови не отражает вероятность развития атеросклероза, и точно спрогнозировать состояние липидного и липопротеинового обмена в организме позволяет более тонкая оценка состояния липидного спектра [13]. Неясно, какие конкретно показатели ХС и ЛПНП ассоциированы с наиболее высоким сердечно-сосудистым риском [14]. Известно, что у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза отсутствует прямая связь между тяжестью ишемии тканей и степенью липидных нарушений. Также есть данные, что острые коронарные нарушения могут развиваться как с отсутствием гемодинамических стенозов, так и при наличии атеросклероза артерий [15]. В связи с этим остается открытым вопрос о значимости показателей липидограммы, которые имеют вероятность быть не информативными для диагностики ИБС.

Таблица 1.

Характеристика некоторых инструментальных методик для диагностики ИБС

Table 1.

Characteristics of some instrumental techniques for the diagnosis of coronary artery disease

Методика	Характеристика				
	Простота	Доступность	Стоимость	Чувствительность	Специфичность
ЭКГ	+	+	Низкая	-	±
ЭКГ с нагрузкой	+	±	Средняя	±	±
ЭхоКГ	+	±	Средняя	-	+
ОФЭКТ	-	-	Высокая	±	-

Примечание: «+» – высокая степень, «±» – средняя степень, «-» – низкая степень.

Помимо определения липидного профиля в кардиологических отделениях на начальном этапе проводят лабораторное исследование аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, соотношения натрия и калия в сыворотке крови.

Мониторинг показателя глюкозы важен для предупреждения манифестации сахарного диабета II типа, как эквивалента ИБС [16], так как инсулинорезистентность связана с кардиометаболическими рисками, ко-

ими являются гипергликемия и дислипидемия. Имеющиеся уровни показателей ТАГ и глюкозы можно использовать для расчёта индекса ТАГ\глюкоза (иTyG) [17]. Именно иTyG предсказывает развитие сахарного диабета II типа достаточно высоко и является простым методом лабораторной диагностики, который редко используют в России [18]. При этом показано, что наличие гипергликемии может приводить к атипичному, а именно безболевному течению ИБС [19], что существенно снижает обращаемость пациентов. Сочетание сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета на сегодня является одной из наиболее актуальных проблем медицины [20]. Поэтому очень важно использовать единый лабораторный маркёр оценки риска комплексного развития сахарного диабета II типа и его осложнения в виде ИБС. Таким маркёром может стать иTyG.

Показатели соотношения натрия и калия необходимы лишь для первичной оценки электролитного баланса крови и возможной коррекции тактики лечения пациента относительно водно-электролитного баланса. Что касается показателей АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина и общего белка, то они характеризуют метаболический профиль и их информативность в рамках сердечно-сосудистой патологии у пациентов спорна.

Вследствие того, что основная нагрузка по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приходится на врачей амбулаторно-поликлинического звена [21], целесообразным является анализ текущей ситуации по качеству лабораторной и инструментальной диагностики в условиях именно поликлинической практики. Из вышеизложенного следует, что существует не один лабораторный показатель, при помощи которого исследуют липидный профиль человека и не один неспецифический лабораторный показатель осложнений в миокарде. Это является проблемой для врача-лечебника из-за множественности и одновременно разной информативности показателей в области сердечно-сосудистых заболеваний, в частности по диагностике ИБС. Следуя этому, в работе **выдвигается гипотеза** о том, что многочисленные лабораторные тесты для оценки одного и того же состояния организма нежелательны при их низкой диагностической значимости, и наоборот, если один лабораторный тест удовлетворяет диагностическую значимость лучше других, то он должен входить в стандартный метод лабораторной диагностики. При всём должно соблюдаться одно условие, когда лабораторный тест заведомо соответствует ОК «доступность», который на сегодня является одним из самых важных в вопросе практической реализации здравоохранения. Поэтому ядром данной работы будет оптимизация лабораторной и инструментальной диагности-

ки риска развития ИБС. В целом есть возможность оценивать риск развития ИБС, основываясь на иТyG, тем самым смещая аспект диагностики в сторону нарушения метаболизма глюкозы, но при этом контролируя степень дислипидемии по показателю ТАГ.

Итак, из приведённой Таблицы 1 очевидно одно – ЭКГ является на данный момент самым удовлетворительным инструментальным методом исследования, потому и будет входить в предлагаемый далее стандарт диагностики риска. Все остальные методы не удовлетворили главный ОК «доступность», так как был обозначен принцип скрининга, который подвигает к выбору самого простого и повсеместного исследования. Более того, из приведённых вариантов инструментальной диагностики ни один не обладает одновременно высокой чувствительностью и специфичностью. Следовательно, современная инструментальная диагностика ИБС при всех положительных ОК не является абсолютно точным решением и имеет лишь перспективу развития.

Методы исследования лабораторных показателей липидного профиля и неспецифических показателей осложнений в миокарде сосредоточены в спектре одного лабораторного медицинского анализатора, но остаётся открытым вопрос определения оптимального количества показателей или индексов, а именно клинически значимых. В исследовании оценивается возможность использовать иТyG как оптимальный скрининг метод среди других представленных неспецифических маркёров. Данный лабораторный тест соответствует ОК «доступность», а его применение в виде скрининга не противоречит современной лабораторной диагностике на следующем уровне медицинской помощи. При этом для сбора расчётных показателей уровня глюкозы и ТАГ достаточно является наличие портативного экспресс-анализатора. Такая простота исследования может существенно улучшить условия для мониторинга заболеваемости.

Цель исследования: анализ и установление корректной и оптимальной лабораторной оценки риска развития ИБС для врача-лечебника в лечебно-профилактических учреждениях со слабым материально-техническим оснащением, т.е. в рамках ОК «доступность».

Материалы и методы: выполнен ретроспективный анализ 960 лабораторных показателей пациентов обоего пола клинико-диагностической лаборатории РостГМУ по первичному обращению за период с января 2015 года по апрель 2017 года с жалобами на стабильную и нестабильную стенокардию в возрасте от 25 до 78 лет. Лабораторные показатели измерялись на анализаторах АБРИС+, Thermo Fisher Scientific (колориметрический), CoreLab Poeimo 60i. В анализ были включены показатели

глюкозы, креатинина, мочевины, АСТ, АЛТ и липидограммы (ХС, ТАГ, ЛПВП, КА), так как их регистрировали каждому обратившемуся пациенту на начальном этапе неспецифических лабораторных исследований. Выборка осуществлялась на основании наличия полного спектра необходимых лабораторных показателей у каждого конкретного пациента. В итоге выборка корреляционного диапазона составила для: глюкозы и липидограммы 450 показателей; глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинина и липидограммы 309 показателей; глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинина, мочевины и липидограммы 186 показателей. Группировка показателей липидограммы проводилась в направлениях:

- по признаку связанного повышенного показателя глюкозы ($\geq 6,1$), как вероятного эквивалентного маркера ИБС, у группы А и нормального ($< 6,1$) у группы Б из диапазона данных глюкозы и липидограммы (Рисунок 2,5; Диаграмма 1)
- по признаку связанного повышенного абсолютного показателя АСТ (≥ 37), как вероятного маркера ИБС, у группы №1 и нормального (< 37) у группы №2 из диапазона данных глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинина и липидограммы (Рисунок 3, 6; Диаграмма 2).
- по признаку связанного повышенного показателя КА (≥ 3) с иТyG у группы 1а и низкого (< 3) у группы 2б из диапазона данных глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинина и липидограммы (Рисунок 4,7; Диаграмма 3).

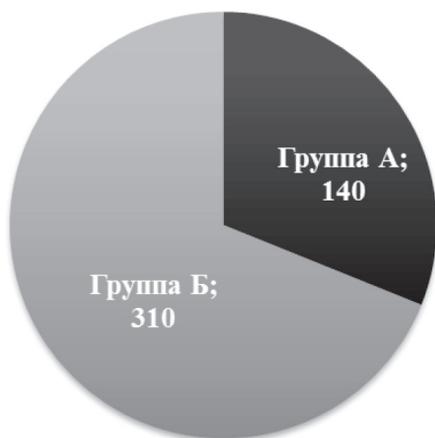


Рис. 2. Группировка выборки по признаку повышенного и нормального показателя глюкозы (всего 450 показателей).
Fig. 2. Grouping samples on the basis of high and normal rate of glucose (around 450).

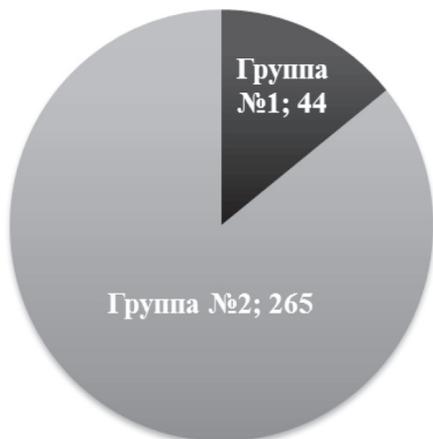


Рис. 3. Группировка выборки по признаку повышенного и нормального показателя аспаратаминотрансферазы (всего 309 показателей).
Fig. 3. Grouping samples on the basis of increased normal increased aspartate aminotransferase (309 indicators).

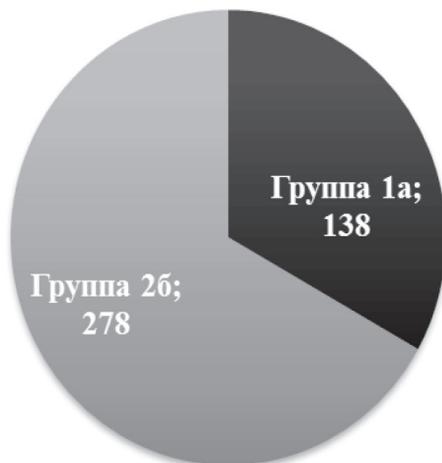


Рис. 4. Группировка выборки по признаку связанного повышенного и нормального показателя коэффициента атерогенности с iTyG (всего 416 показателей).
Fig. 4. Grouping samples on the basis of the associated high and normal ratio atherogenic coefficient with iTyG (416 indicators).

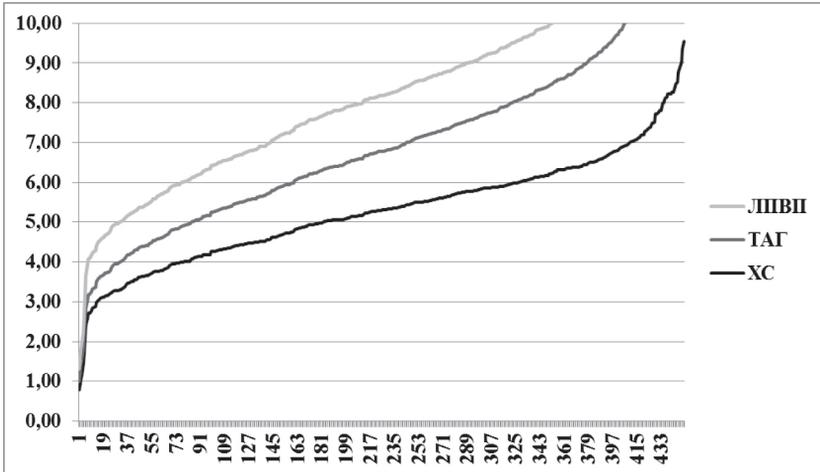


Рис. 5. График распределения показателей холестерина, триацилглицеридов и липопротеинов высокой плотности по признаку повышенного и нормального показателя глюкозы по возрастанию.

Fig. 5. Distribution schedule cholesterol, triglycerides and high density lipoproteins on the basis of high and normal rate of glucose in ascending order.

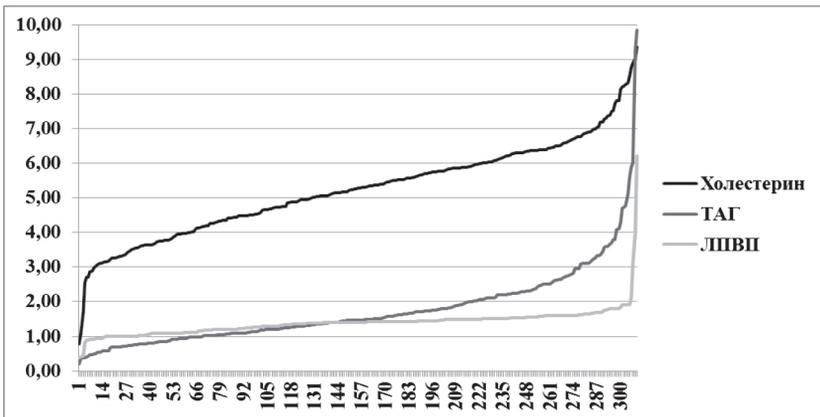


Рис. 6. График распределения показателей холестерина, триацилглицеридов и липопротеинов высокой плотности по признаку повышенного и нормального показателя АСТ по возрастанию.

Fig. 6. Distribution schedule cholesterol, triacylglycerides and high density lipoproteins on the basis of increased normal increased AST in ascending order.

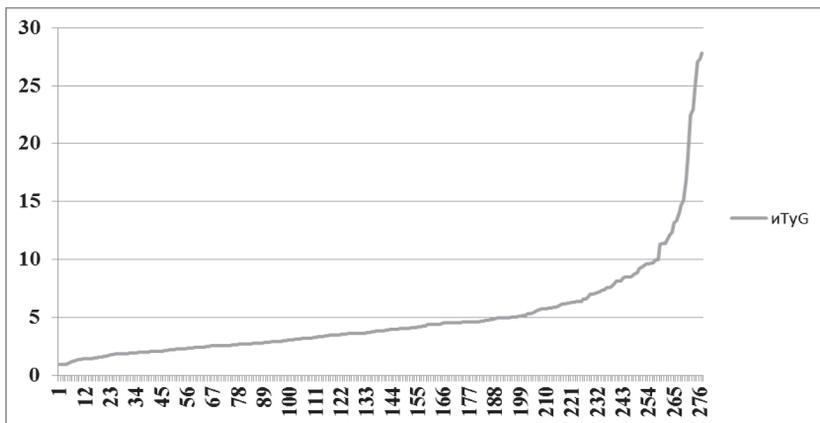
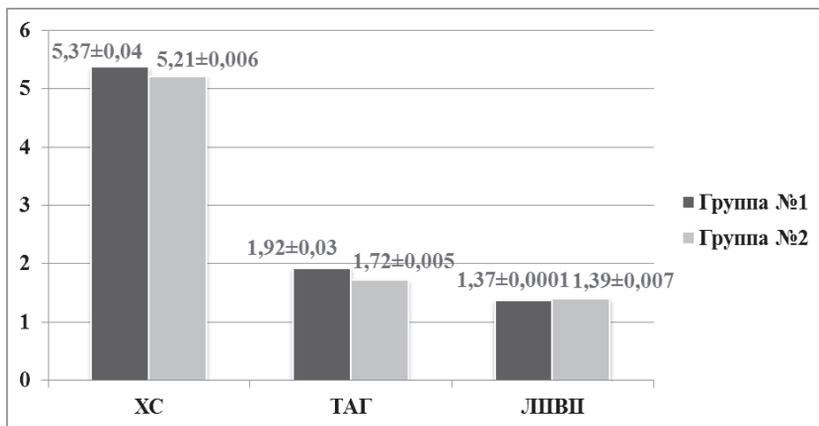


Рис. 7. График распределения показателей иТyG по возрастанию.

Fig. 7. Distribution chart indicators иТyG in ascending order.

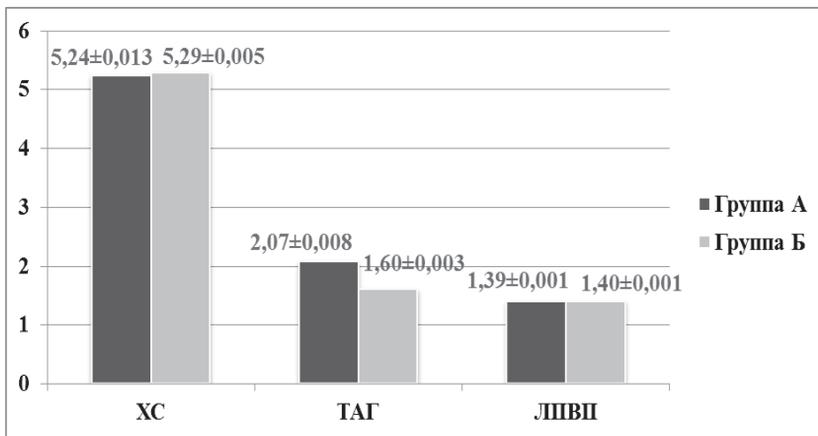


Диагр. 1. Средние значения показателей холестерина, триацилглицеридов и липопротеинов высокой плотности в группах А и Б.

Diag. 1. Average values of cholesterol, triglyceride and high density lipoprotein in groups A and B.

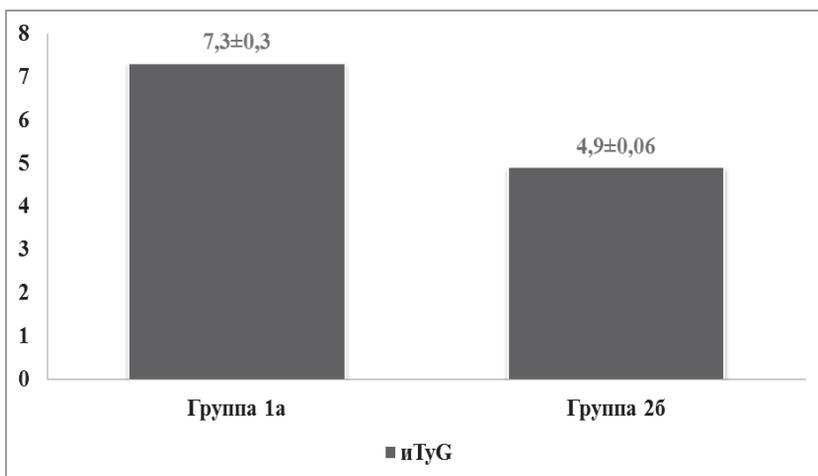
Для сравнения использовались средние показатели ХС, ТАГ, ЛПВП и иТyG. Определение достоверности разности средних показателей у сравниваемых групп осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча с расчётом степени свободы по Уэлчу–Сат-

тертуэйтү (v). Отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии статистически значимых различий на уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнялась с применением приложения к стандартному пакету программ MS Excel 2010 и Probability Distributions.



Диagr. 2. Средние значения показателей ХС, ТАГ и ЛПВП в группах №1 и №2.

Diag. 1. Average values of cholesterol, triglyceride and high density lipoprotein in groups №1 and №2.



Диagr. 2. Средние значения показателей iTyG в группах 1а и 2б.

Diag. 3. Average values iTyG in groups 1a and 2b.

Результаты

Была проведена корреляция (r) показателей между собой внутри каждой выборки. Наибольшая корреляция наблюдалась для диапазонов: глюкозы и липидограммы – между глюкозой и ТАГ ($r=0,28$); глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинина и липидограммы – между глюкозой и АЛТ ($r=0,34$). Остальные корреляции не дали аналогичных тенденций связи, что свидетельствует не только о несвязности показателей, но и даёт основание для их исключения из дальнейшей статистической обработки. Самыми наименьшими показателями корреляции обладали показатели креатинина, мочевины, ХС, ЛПВП, КА, где всегда $r < 0,05$. В отношении креатинина и мочевины очевидно применение этих показателей для дифференциальной диагностики с почечной патологией, что одновременно подтверждает их неинформативность как маркёров ИБС. Что касается ХС, ЛПВП, то маркёры лишь потенциально несут низкую информативность, в отличие от ТАГ, но их окончательная значимость определена ниже. В свою очередь КА или показатель риска развития атеросклероза зависим от ХС и ЛПВП. Следует учитывать, что наличие любых корреляционных связей в свободной выборке не может служить критерием установления и обоснования патофизиологических взаимосвязей параметров и тем более служить диагностическим критерием.

При сравнении двух групп показателей липидограммы по признаку связанного повышенного и нормального показателя глюкозы получили для ХС, ТАГ, ЛПВП $t=0,3$, $v \approx 956$, $p=0,76$; $t=4,2$, $v \approx 355$, $p=0,00003$; $t=0,2$, $v \approx 8$, $p=0,84$ соответственно. Так удаётся отвергнуть нулевую гипотезу (H_0) только для показателей ТАГ, а отсюда следует, что при наличии изначально установленной наибольшей корреляции именно между глюкозой и ТАГ эти два показателя имеют основания претендовать на один оптимальный лабораторный тест.

При сравнении двух групп показателей липидограммы в спектре признака повышенного и нормального АСТ не удалось отвергнуть H_0 для ХС, ТАГ и ЛПВП при $t=0,73$, $v \approx 876$, $p=0,47$; $t=1,14$, $v \approx 481$, $p=0,25$; $t=0,54$, $v \approx 9$, $p=0,6$ соответственно. Это значит, что по отношению к признаку повышенного показателя АСТ не обнаружилось статистически значимой разности связанного липидного профиля с липидным профилем нормального показателя АСТ, при изначально установленном условии, что исследуемые показатели не имели выраженной корреляционной связи между собой. Если интерпретировать полученные данные, то установлено, что по данной выборке показатель АСТ не может быть точным скри-

нинг тестом диагностики ИБС. Как следствие, нивелируется клиническое значение соотношения АСТ к АЛТ при диагностике ИБС даже как общепринятого теста оценки фактора риска.

При сравнении двух групп показателей иТyG в спектре повышенного и сниженного КА удалось отвергнуть H_0 при $t=3,8$, $v \approx 192$, $p=0,0001$. Следовательно, при установленном лабораторно риске наличия атеросклероза у исследуемой группы с повышенным КА статистически значимо возрастает уровень показателя иТyG. В свою очередь показатель иТyG имеет клиническое и лабораторное значение при исследовании манифестации сахарного диабета II типа, как эквивалента ИБС. Полученные выше результаты при сравнении показателей липидограммы по признаку связанного повышенного и нормального показателя глюкозы лишь усиливают значимость иТyG как объективного маркера.

Заслуживают внимания частности от липидного профиля в спектре признака повышенного и нормального показателя АСТ. Было обозначено, что полученные в работе значения степени корреляционных взаимосвязей крайне низки и потому не могут считаться значимыми в обосновании патофизиологических связей. Но уравновесить этот недостаток работы помогает значения дисперсий. При расчёте дисперсии величин для данных ХС, ТАГ и ЛПВП получили $\sigma^2=1$, $\sigma^2=1$ и $\sigma^2=1,23$ соответственно, а отсюда есть два точных следствия: маркеры имеют низкий разброс значений, и маркеры происходят из стабильной дискретной ферментативной системы. Имеющийся низкий разброс величин даёт низкую и амплитуду градации, отрицательной стороной которой служит малая возможность наглядной оценки чувствительности показателей ХС, ТАГ и ЛПВП к изменению других маркеров метаболизма организма. По своей сути маркеры попали в диагностическое противоречие, указанное много выше. Рассматривая точность диагностики ИБС, показатели ХС ТАГ и ЛПВП в спектре признака повышенного и нормального показателя АСТ несут низкую клиническую значимость.

Однако же нам не предоставляется дополнительных аргументов к критике результатов, т.к. все полученные p -значения не показывают вероятность того, что результаты получены случайно, и что нулевая гипотеза заведомо верна. Но был выбран мощный статистический критерий для обнаружения значимых различий у групп, и в исследовании отсутствовала множественная проверка гипотез, что защищает от вероятности ошибок I и II рода (или принять неверную нулевую гипотезу, или отвергнуть верную нулевую гипотезу).

Выводы: таким образом, из исследования удалось:

1) установить наибольшую клиническую и лабораторную значимость для диагностики риска развития ИБС по показателям глюкозы, КА и ТАГ из всех лабораторных маркёров, которые учитывались в выборке;

2) подобрать наиболее оптимальный лабораторный тест, состоящий из анализов показателей: глюкозы и ТАГ, которые соответствуют главному ОК «доступность» при расчёте иТyG;

3) обозначить рекомендацию ЭКГ исследования и лабораторного теста на анализ глюкозы, КА и ТАГ, как достаточного, чтобы верифицировать диагноз ИБС на начальном этапе для врача-лечебника в лечебно-профилактических учреждениях со слабым материально-техническим оснащением.

Список литературы

1. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury // СМАЖ. 2005. 173:1191. С. 202 .
2. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // Клинико-лабораторный консилиум. 2013. № 4 (47). С. 12–13.
3. Конев Ю.В. Возрастные особенности лечения ишемической болезни сердца // Поликлиника. 2016. № 1–2. С. 60.
4. Алиева М.Г. Критерии клинического исхода острого коронарного синдрома в прогрессирующую стенокардию на госпитальном этапе // Юг России: экология, развитие. 2017. №1. С. 129.
5. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Ложкина Н.Г., Балабушевич Т.А., Еременко Н.В., Негмаджонов У.Н. Динамика изменений воспалительно-окислительных биомаркёров в крови при остром коронарном синдроме // Кардиология. 2012. Т. 52. №2. С. 18–22.
6. Леонова Е.Э., Сапожников А.Н., Разин В.А., Гимаев. Р.Х., Мазурова О.В., Бурмистрова В.Г., Степанова У.Б., Яхина Г.Х., Сенина Д.Н. Нестабильная стенокардия при интактных коронарных артериях: клинические аспекты и прогноз // Ульяновский медико-биологический журнал. 2016. №2. С.46.
7. Лыков А.В., Пархоменко Ю.В., Иванов П.А. Инфаркт миокарда при неизменённых коронарных артериях // Всероссийский журнал научных публикаций. 2013. №4 (19). С. 6–8.
8. Корок Е.В., Сумин А.Н., Синьков М.А. Выявление интактных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии: частота и причины. Материалы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной

- кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». 16–17 октября 2015. Самара; 2015. С. 68.
9. Шуленин С.Н., Куликов А.Н., Литвиненко Р.И. и др. Ишемия миокарда: клинико-инструментальные ассоциации // Вестник российской военно-медицинской академии 2014. №1 (45). С. 13.
 10. Grundy S.M. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2013. 6 (7). С. 561–565.
 11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004. № 364(9438):937. P. 52.
 12. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care.* 2013. № 40(1), pp. 195–211.
 13. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease // *Vascular Health and Risk Manag.* 2016. Vol. 12, pp. 171–183.
 14. Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Козминский А.Н., Бойцов С.А. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА) // РФК. 2014. № 6. С. 612–616.
 15. Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. и др. Связь нарушений липидного обмена с тяжестью и характером поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца // *МвК.* 2016. №1. С. 63–65.
 16. Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Токсанбаева Г.Т. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных кардиологического профиля // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 3. С. 2.
 17. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008; 6 (4): 299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
 18. Рюткина Л.А., Исакова И.С. Индекс триглицериды/глюкоза как маркер инсулинорезистентности и прогноза состояния углеводного обмена у постменопаузальных женщин // *Сахарный диабет – 2017: от мониторинга к управлению. Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием, 19–20 апреля 2017, г. Новосибирск. Новосибирск: ИД «Манускрипт». 2017. С. 120.*
 19. Жураева Х.И., Алимова Ш.А. Применение опросного метода в ранней диагностике стенокардии в качестве скринирующего теста при профилакти-

- ческих обследованиях населения // Биология и интегративная медицина. 2017. № 6. С. 17.
20. Свиридова А.В., Судаков О.В., Алексеев Н.Ю., Фурсова Е.А. Исследование variability ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом второго типа и ишемической болезнью сердца // Прикладные информационные аспекты медицины. 2015. Т. 18. №3. С. 3.
21. Переверзева К.Г, Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., Мосейчук К.А., Правкина Е.А., Якушин С.С. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2014. №1. С. 90.

References

1. Babuin L., Jaffe A.S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ*, 2005. 173:1191. 202 p.
2. Vel'kov V.V. Third universal definition of myocardial infarction: the crucial importance of highly sensitive troponin. *Kliniko-laboratornyj konsilium* [Scientific-practical journal «Clinical and laboratory consultation»], 2013. no. 4 (47), pp. 12–13.
3. Konev Yu.V. Age peculiarities of treatment of coronary heart disease. *Poliklinika* [Poliklinika Journal], 2016, no. 1–2. 60 p.
4. Alieva M.G. Criteria for clinical outcome of acute coronary syndrome in progressive angina during hospital stay. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie* [South of Russia: Ecology.Development], 2017. no. 1. 129 p.
5. Ragino Yu.I., Kuimov A.D., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Lozhkina N.G., Bala-bushevich T.A., Eremenko N.V., Negmadzhonov U.N. The dynamics of changes in inflammatory and oxidative blood biomarkers in acute coronary syndrome. *Kardiologiya* [Cardiology Journal], 2012. Vol. 52. no. 2. pp. 18–22.
6. Leonova E.E., Sapozhnikov A.N., Razin V.A., Gimaev. R.Kh., Mazurova O.V., Bur-mistrova V.G., Stepanova U.B., Yakhina G.Kh., Senina D.N. Unstable angina in the presence of intact coronary arteries: clinical aspects and prognosis. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal* [Ulyanovsk Medico-biological Journal], 2016. no. 2. 46 p.
7. Lykov A.V., Parkhomenko Yu.V., Ivanov P.A. Myocardial infarction in the unmodified coronary arteries. *Vserossiyskiy zhurnal nauchnykh publikatsiy* [Russian Journal Of Scientific Publications], 2013. no. 4 (19), pp. 6–8.
8. Korok E.V., Sumin A.N., Sin'kov M.A. The prevalence of intact coronary arteries in relation with indications for scheduled coronary arteriography [Diagnosing intact coronary arteries while planned coronarography: Frequency and

- reasons]. *Materialy IV Vserossiyskoy konferentsii «Protivorechiya sovremennoy kardiologii: spornye i nereshennyye voprosy»* [Contradictions of modern cardiology: Arguable and unsolved issues: proceedings of IV All-Russian conference]. 16–17 October. Samara, 2015. 68 p.
9. Shulenin S.N., Kulikov A.N., Litvinenko R.I. i dr. Myocardial ischemia: clinical and instrumental association. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of Russian military medical Academy], 2014. no. 1 (45). 13 p.
 10. Grundy S.M. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol*, 2013, no. 6 (7), pp. 561–565.
 11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004. no. 364(9438):937. 52 p.
 12. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*, 2013. no. 40(1), pp. 195–211.
 13. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Manag.*, 2016, Vol. 12. pp. 171–183.
 14. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Luk'yanov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu., Zagrebel'nyy A.V., Vorob'ev A.N., Pereverzeva K.G., Pravkina E.A., Kozminskiy A.N., Boytsov S.A. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *RFK* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2014. no. 6, pp. 612–616.
 15. Novitskaya A.A., Khryachkova O.N., Kashtalov V.V. Relationship of lipid disorders with the severity and nature of the lesion of the coronary arteries of patients with coronary heart disease. *MvK.*, 2016, no. 1, pp. 63–65.
 16. Al'mukhambetova R.K., Zhangelova Sh.B., Toksanbaeva G.T. Insulin resistance syndrome in patients with cardiac profile. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 3. 2 p.
 17. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.*, 2008. no. 6(4). pp. 299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
 18. Ruyatkina L.A., Iskhakova I.S. Index triglycerides/glucose as a marker of insulin resistance and predicting the state of carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *Sakharnyy diabet 2017: ot monitoringa k upravleniyu. Materialy II Rossiyskoy mul'tidisiplinarnoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, 19–20 aprelya 2017, Novosibirsk* [Materials and Multidisciplinary Russian Conference with International Participation]. Novosibirsk: ID «Manuskript», 2017. 120 p.

19. Zhuraeva Kh.I., Alimova Sh. A. The use of survey method in early diagnosis of angina pectoris as a screening test during preventive examinations of the population. *Biologiya i integrativnaya meditsina* [Biology and Integrative Medicine], 2017. no. 6. 17 p.
20. Sviridova A.V., Sudakov O.V., Alekseev N.Yu., Fursova E.A. The study of heart rate variability in patients with diabetes mellitus type II and ischemic heart disease. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny* [Applied and IT Research in Medicine], 2015. Vol. 18. no. 3. p. 3.
21. Pereverzeva K.G, Vorob'ev A.N., Nikulina N.N., Moseychuk K.A., Pravkina E.A., Yakushin S.S. Features of examination of patients with ischemic heart disease in outpatient practice according to the register monitoring. *Ros. med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald], 2014. no. 1. P. 90.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Волкова Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической биохимии №2
Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

Липилкин Павел Викторович, студент 6 курса медико-профилактического факультета
Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация
leeletter@ro.ru

Зиглер Габриэлла Джоанна, студентка 3 курса педиатрического факультета
Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация

Моисеева Юлия Николаевна, студентка 6 курса медико-профилактического факультета

*Ростовский государственный медицинский университет Минз-
драва России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Фе-
дерация*

Недилько Алексей Викторович, студент 1 курса лечебно-профилакти-
ческого факультета

*Ростовский государственный медицинский университет Минз-
драва России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Фе-
дерация*

Сидоренко Виктория Олеговна, студентка 2 курса медико-профилакти-
ческого факультета

*Ростовский государственный медицинский университет Минз-
драва России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Фе-
дерация*

Терпицкая Татьяна Александровна, студентка 5 курса медико-профи-
лактического факультета

*Ростовский государственный медицинский университет Минз-
драва России
пер. Нахичеванский 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Фе-
дерация*

DATA ABOUT AUTHORS

Volkova Marina Sergeevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Pro-
fessor of the Department of General and Clinical Biochemistry No. 2
*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation*

Lipilkin Pavel Viktorovich, Student

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation
leeletter@ro.ru*

Zigler Gabriella Dzhonna, Student

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation*

Moiseeva Yuliya Nikolaevna, Student

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation*

Nedilko Alexey Viktorovich, Student

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation*

Sidorenko Victoria Olegovna, Student

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation*

Terpitskaya Tatyana Alexandrovna, Student

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia
29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation*

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-134-144

УДК 615.85

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАБИЛОМЕТРИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВОЙТА-ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ДЦП

Тучков В.Е., Киселев Д.А.

Целью исследования явилось научное обоснование эффективности применения восстановительных мероприятий с применением метода Войта-терапии для коррекции двигательных нарушений при ДЦП.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 64 ребенка обоего пола в возрастном интервале от 1 до 3 лет с диагнозом: ДЦП, гемипаретическая форма поражения, которые проходили восстановительное лечение на кафедре реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Пациенты были распределены на две группы по 32 человека. В экспериментальной группе для восстановительного лечения детей комплексно применялись методы кинезиотейпирования и Войта-терапии.

Результаты исследования. В представленной работе рассматриваются результаты исследования эффективности применения комплексной методики реабилитации на основе улучшения показателей координаторных способностей детей с гемипаретической формой ДЦП

Выводы. Полученные данные в целом демонстрируют положительную динамику применения комплексной методики реабилитации у детей с гемипаретической формой ДЦП на основе сочетания методов Войта-терапии и кинезиотейпирования.

Ключевые слова: методика; Войта-терапия; аутохтонная мускулатура; ДЦП.

THE RESULTS OF THE APPLICATION OF COMPLEX METHODS OF REHABILITATION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Tuchkov V. E., Kiselev D.A.

The aim of the study was scientific substantiation of the effectiveness of remediation using the method of Vojta therapy for the correction of motor disorders in cerebral palsy.

Materials and methods. *The study involved 64 children of both sexes in the age interval from 1 to 3 years diagnosis: cerebral palsy, hemiparetic form of defeat, which took place rehabilitation treatment at the Department of rehabilitation and sports medicine, Russian national research medical University them. N. And. Pirogov. The patients were divided into two groups of 32 people. In the experimental group for restorative treatment of children comprehensively we have applied the methods of kinesiotherapy and Vojta therapy.*

The results of the study. *In the presented work considers results of research of efficiency of application of complex methods of rehabilitation based on improved indicators coordinatory skills of children with hemiparetic form of cerebral palsy.*

Conclusions. *Overall, the data received demonstrate positive dynamics application for integrated methods of rehabilitation in children with hemiparetic form of cerebral palsy on the basis of a combination of the methods of Vojta therapy and kinesiotherapy.*

Keywords: *technique; Vojta therapy; autochthonous muscles; cerebrel palsy.*

Актуальность

Гемипаретическая форма ДЦП остается одной из распространенных и трудных для восстановительного лечения заболеваний [3, с. 103, 4, с. 72]. У значительного числа больных (около 30%) уже на ранних этапах формируются порочные позы, контрактуры и патологические двигательные стереотипы. Специалисты предлагают различные методики восстановительного лечения детей с ДЦП (гемипаретическая форма), однако результаты не обеспечивают высокого реабилитационного эффекта. Частая диагностика синдрома, тяжесть клинических проявлений и появление новых методик подчеркивают актуальность проблемы восстановления детей, страдающих гемипаретической формой ДЦП.

Одним из современных методов восстановления таких больных в настоящее время является Войта-терапия [3, с. 75, 5, с. 20, 6, с. 174]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли разработанных методов восстановительного лечения детей от 1 года до 3 лет с гемипаретической формой ДЦП с использованием данного метода.

Целью исследования явилось научное обоснование эффективности применения восстановительных мероприятий с применением метода Войта-терапии для коррекции двигательных нарушений при ДЦП.

Описание методики

Основной методикой в комплексной реабилитации детей с ДЦП мы использовали Войта-терапию. Войта терапия – способ лечения детей с различными формами поражения нервной системы, разработанный в середине XX века чешским неврологом Вацлавом Войтой [3, с. 75, 5, с. 20, 6, с. 174]. Данный способ реабилитации активно использовался нами на базе кафедры реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Применение методики кинезиотейпирования базировалось на практических и теоретических подходах, разработанных Д.А. Киселевым [9, с. 77, 10, с. 28, 12, с. 110], основанных на теории метода РДА [13, с. 49], применяемых на базе кафедры реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Работая с детьми, имеющими различные поражения нервной системы, мы пришли к выводу, что минимальная стимуляция рецепторного аппарата кожных покровов, подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции передней поверхности шеи приводит к включению функций центрирования головы, шейного отдела и всего тела, основанной на активации аутохтонной мускулатуры на фоне изменения рецепции.

Для кинезиотейпирования, направленного на включение функции центрирования были использованы различные по своим эластическим свойствам тейпы [8, с. 138, 9, с. 67, 11, с. 15], позволяющие целенаправленно активировать проприоцептивный аппарат пациента. Это привело к формированию новой функциональной системы регуляции движения и коррекции паталогического состояния пациента, а в условиях применения дополнительных методов, значительно увеличивало глубину и эффективность их воздействия.

Организация исследования

В исследовании принимали участие 64 ребенка обоего пола в возрастном интервале от 1 до 3 лет с диагнозом: ДЦП, гемипаретическая форма поражения, которые проходили восстановительное лечение на кафедре реабилитации и спортивной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Пациенты были распределены на две группы по 32 человека. В экспериментальной группе для восстановительного лечения детей комплексно применялись методы кинезиотейпирования и Войта-терапии.

В контрольной группе реабилитация проводилась с использованием метода Войта-терапии.

Методы исследования

Говоря о методах исследования, мы акцентируем внимание на том, что большинство рассматриваемых двигательных навыков (нарушений) таковы, что полностью отсутствует потребность в их специальной оценке и введении в методы исследования каких-либо инструментальных оценок и (или) клинических тестов с целью демонстрации положительной динамики.

У пациентов, с которыми это было возможно – стабилметрический контроль параметров постурологической регуляции [8, с. 43, 11, с. 23, 13, с. 630, 14, с. 50].

В этой связи основными методами исследования были анализ специальной литературы и динамические наблюдения (клинический осмотр) пациентов с визуальной оценкой степени патологических нарушений в период восстановительного лечения.

Методика работы

Упражнения по методике Войта-терапии проводились в следующей последовательности:

- 1) Упражнение на основе рефлекторного поворота со спины на бок
- 2) Упражнение на основе рефлекторного поворота с бока на живот
- 3) Упражнение на основе рефлекторного ползания

Результаты исследования

Показателем положительной динамики применения данной методики являлось приобретение многочисленных навыков моторной активности, ранее отсутствовавших. К ним относятся в первую очередь:

- исчезновение асимметрии положения туловища;
- появление опороспособности на руки (на локтевые суставы, на сами кисти);
- появление способности стойки на четвереньках, ползания на животе, ходьбы на четвереньках, появление способности к вертикализации, первичной ходьбе;
- уменьшение (исчезновение) асимметрии между здоровыми и пораженными конечностями; и мн. др.

Графические результаты стабилметрического исследования:

Таблица 1.



Сравнительные данные стабилометрических показателей контрольной и экспериментальной группы до и после эксперимента ($M \pm \sigma$).

Таблица 2.

	Экспериментальная группа		Контрольная группа	
	До эксперимента	После эксперимента	До эксперимента	После эксперимента
Среднее положение ОЦД во фронтальной плоскости X (мм)	16,9±1,5	4,89±3,8 *	-40±1,3	3,67±2,1 *
Среднее положение ОЦД в сагиттальной плоскости Y(мм)	27,8±1,9	15,6 ±1,3*	3,75±1,2	20,5±1,3*

Окончание табл. 1.

Среднеквадратическое отклонение ОЦД во фронтальной плоскости Max X (мм)	10,2±1,7	8,91±1,1	10,7±1,2	5,7±3,18
Среднеквадратическое отклонение ОЦД в сагиттальной плоскости Max Y (мм)	42±1,8	46,5±1,3	11,4±3,2	19,6±1,7
Скорость ОЦД V (мм/с)	9,66±1,3	9,54±0,8	9,51±0,8	6,18±0,5
Площадь статокинезиограммы S (мм ²)	94,4±1,9	86,8±1,3	161±1,4	98,1±3,8
Индекс стабильности Si (%)	41,4±1,6	43,5±1,1	42±1,7	48,9±0,7
Энергоиндекс Ei (Дж)	5,3±1,7	4,8±2,4	3,59±1,5	1,76±2,3

Как видно из исследований отмечается выраженная центрация пациента ($\sim X$: 16,9 \rightarrow 4,89), увеличение опороспособности на пяточную область (уменьшение эквинусной установки стопы): ($\sim Y$: 27,8 \rightarrow 15,6); выраженная стабилизация и увеличение устойчивости: уменьшение «Среднеквадратического отклонения ОЦД во фронтальной плоскости» и включение глубокой регуляции основной стойки: увеличение «Среднеквадратического отклонения ОЦД в сагиттальной плоскости». Исчезновение сгибательной установки левого коленного сустава, выраженное уменьшение сгибательной установки левого тазобедренного сустава, выраженное уменьшение эквинусной установки левой стопы при ходьбе.

При заданной вероятности $p < 0,05$ с применением критерия Стьюдента мы доказали достоверность различий в экспериментальной и контрольной группах следующих координаторных проб:

- 1) Среднее положение ОЦД в фронтальной плоскости;
- 2) Среднее положение ОЦД в сагиттальной плоскости.

Все остальные пробы также имели положительную динамику, ярче выраженную в экспериментальной группе, но различия между ними по критерию Стьюдента достоверными не оказались.

Обсуждение

Сочетание методик кинезиотейпирования с Войта-терапией привело к расширению практического применения Войта-терапии с целью более интенсивного воздействия на аутохтонную мускулатуру шейного, грудного и поясничного отделов. Немаловажно то, что такое сочетание методик

стало применяться нами на детях данного возраста с различными проблемами и заболеваниями ранее, чем у детей с гемипаретической формой ДЦП. И именно они стали первыми пациентами, которые показали, что такое применение Войта-терапии приводит к выраженным результатам включения функции центрирования, улучшения осанки и даже улучшения походки. В дальнейшем все это было подтверждено положительной динамикой у детей первых лет жизни.

По многочисленным свидетельствам врачей-специалистов, родителей, которые выполняли данную методику после наложения тейпов, в течение курса совмещения тейпирования и Vojta-терапии наблюдаются следующие изменения:

- 1) Выраженное улучшение рефлекторного ответа при выполнении методики.
- 2) Расширение двигательных возможностей ребенка с последующей потенциацией при дальнейшей работе.
- 3) Изменение (усложнение) выполнения метода, вследствие увеличения двигательных возможностей пациента.
- 4) Присоединение к методике Vojta-терапии других реабилитационных подходов, выполнение которых ранее было физически невозможно.

Выводы

- 1) Использование комплексной методики реабилитации способствует улучшению показателей среднего положения ОЦД в фронтальной плоскости и среднее положение ОЦД в сагитальной плоскости.
- 2) Сочетание Войта-терапии с кинезиотейпированием значительно улучшает работу на стабиллоплатформе при ДЦП (гемипаретическая форма).
- 3) Преимуществом сочетания данных методик является быстрое формирование правильного двигательного стереотипа, что способствует увеличению эффективности мероприятий восстановительного лечения и снижению количества оперативных вмешательств.
- 4) Применение комплексной методики реабилитации, направленной на включение функции центрирования приводит к симметричной работе аутохтонной мускулатуры позвоночника, устраняя при этом асимметричный мышечный тонус.

Список литературы

1. Авакян Р.К. Применение биотренинга по стабиллограмме в комплексном лечении больных паркинсонизмом: автореф. ... дис. канд. мед. наук : 03.00.13. М., 2001. 213 с.

2. Бадалян Л.О. Детская неврология: учебное пособие. М.: МЕДпрессинформ, 2001. 608 с.
3. Бадалян Л.О. Детские церебральные параличи / Л.О. Бадалян, Л.Г. Журба, О.В. Тимонина. Киев, 1988.
4. Бадалян Л.О. К проблеме детских церебральных параличей / Л.О. Бадалян, Г.Н. Дунаевская, И.А. Скворцов // Вести АМН СССР. 1983. № 6. С. 71–79.
5. Войта-терапия в раннем детском возрасте: методические рекомендации международного общества Войта-терапевтов. Прага, 1992.
6. В. Войта. Принцип Войта / В. Войта, А. Петерс. Springer, 2007. 171 с.
7. Киселев Д.А. Анализ результатов инструментальных методов исследования клинического применения метода физиологической регуляции движения / Д.А. Киселев, В.А. Балабанова, О.А. Лайшева // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2011. №7 (91). С. 41–51.
8. Киселев Д.А. Применение кинезиотейпирования при нарушениях функций центрирования, ассиметричном мышечном тонусе у детей первого года жизни – MEDICUS / Д.А. Киселев, В.Е. Тучков, В.В. Губанов // Международный медицинский научный журнал. 2016. №1 (7). С. 136–141.
9. Киселев Д.А. Реабилитация детей с ДЦП с использованием метода кинезиотейпирования MEDICUS / Д.А. Киселев, В.Е. Тучков, В.В. Губанов // Международный медицинский научный журнал. 2015. №5 (5). С. 65–70.
10. Кармазин В.В., Киселев Д.А., Кузин В.В., Лайшева О.А., Поляев Б.А. Реабилитация детей с неврологическими заболеваниями с использованием стабилотрии и метода ликвидации патологической синергии // Научно-практический медицинский журнал «Доктор.Ру». №5, 2007. С. 22–29.
11. Киселев Д.А. Кинезиотейпинг в лечебной практике неврологии и ортопедии. СПб: Питер, 2015. 168 с.
12. Киселев Д.А., Лайшева О.А., Губанов В.В. Реабилитация больных с поражением спинного мозга с использованием метода функциональной регуляции движения // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Том 6, №3 июль-сентябрь. С. 628–632.
13. Киселев Д.А., Лайшева О.А., Фрадкина М.М. Реабилитация больных с поражением ЦНС с использованием метода функциональной регуляции движения // Научно-практический журнал «Детская Больница», №4 (42), 2010. С. 48–55.
14. Реабилитация детей с неврологическими заболеваниями с использованием стабилотрии и метода ликвидации патологической синергии / В.В. Кармазин [и др.] // Доктор.Ру. М., 2007. №5. С. 22–29.
15. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М.: Антидор, 1999. 384 с.

16. Тучков В.Е. Влияние кинезиотейпирования на функциональное состояние коленного сустава высококвалифицированных баскетболистов // Университетский спорт: Здоровье и процветание нации: материалы V международной научной конференции студентов и молодых ученых: в 2 т. Казань, 2015. Т. 1. С. 268–333.
17. The effects of Kinesio Taping on body functions and activity in unilateral spastic cerebral palsy: A single-blind randomized controlled trail / Ozgun Kaya Kara [etc.]; Department of physiotherapy and rehabilitation ; Department of occupational therapy // Developmental medicine and child neurology. Ankara, 2014. P. 1.
18. The effect of Kinesio Taping on proprioception at the ankle / Travis Halseth [etc.] // Journal of Sports Science and Medicine. 2004. № 3, pp. 1–7.
19. The effects of Taping Prior to PNF treatment on lower extremity proprioception of hemiplegic patients / Yong-Kyu Choi [etc.] // Journal of Physical Therapy Science. 2013. № 25, pp. 1119–1122.
20. Vojta V. Die cerebralen Bewegungsstörungen im Säuglingsalter. Stuttgart: Tieme, Verlag, 1981. 243 p.

References

1. Avakyan R.K. *Primenenie biotreninga po stabilogramme v kompleksnom lechenii bol'nykh parkinsonizmom* [Application of biotraining on stabilogram in complex treatment of patients with parkinsonism]. M., 2001. 213 p.
2. Badalyan L.O. *Detskaya nevrologiya* [Pediatric Neurology]: A Training Manual. Moscow: MEDPressinform, 2001. 608 p.
3. Badalyan L.O., Zhurba L.G., Timonina O.V. *Detskie tserebral'nye paralichi* [Children's cerebral palsy]. Kiev, 1988.
4. Badalyan L.O., Dunaevskaya G.N., Skvortsov I.A. K probleme detskikh tserebral'nykh paralichey [To the problem of children's cerebral paralysis]. *Vesti AMN SSSR* [News of the Academy of Medical Sciences of the USSR]. 1983. No. 6, pp. 71–79.
5. *Voyta-terapiya v rannem detskom vozraste: metodicheskie rekomendatsii mezhdunarodnogo obshchestva Voyto-terapevtov* [Vojta-therapy in early childhood: methodical recommendations of the international society Vojto-therapists]. Prague, 1992.
6. Vojta V., Peters A. *Printsip Voyta* [The principle of Vojta]. Springer, 2007. 171 p.
7. Kiselev D.A., Balabanova V.A., Laysheva O.A. Analiz rezul'tatov instrumental'nykh metodov issledovaniya klinicheskogo primeneniya metoda fiziologicheskoy regulyatsii dvizheniya [Analysis of the results of instrumental methods for investigating the clinical application of the method of physio-

- logical regulation of motion]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* [Therapeutic physical training and sports medicine]. 2011. № 7 (91), pp. 41-51.
8. Kiselev D.A., Tuchkov V.E., Gubanov V.V. Primenenie kineziotepirovaniya pri narusheniyakh funktsiy tsentrirovaniya, assimetrichnom myshechnom tonuse u detey pervogo goda zhizni – MEDICUS [Use kinesiotepirovaniya in violation of the functions of centering, asymmetric muscle tone in children of the first year of life – MEDICUS]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy nauchnyy zhurnal* [International Medical Scientific Journal]. 2016. № 1 (7), pp. 136–141.
 9. Kiselev D.A., Tuchkov V.E., Gubanov V.V. Reabilitatsiya detey s DTsP s ispol'zovaniem metoda kineziotepirovaniya MEDICUS [Rehabilitation of children with cerebral palsy using the kinesiotherapy method MEDICUS]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy nauchnyy zhurnal* [International Medical Scientific Journal]. 2015. № 5 (5), pp. 65–70.
 10. Karmazin V.V., Kiselev D.A., Kuzin V.V., Laysheva O.A., Polyayev B.A. Reabilitatsiya detey s neurologicheskimi zabolevaniyami s ispol'zovaniem stabilometrii i metoda likvidatsii patologicheskoy sinergii [Rehabilitation of children with neurological diseases using stabilometry and the method of elimination of pathological synergy]. *Doctor.Ru*. № 5, 2007, pp. 22–29.
 11. Kiselev D.A. *Kinezioteping v lechebnoy praktike neurologii i ortopedii* [Kinesiotherapy in the medical practice of neurology and orthopedics]. St. Petersburg: Peter, 2015. 168 p.
 12. Kiselev D.A., Laysheva O.A., Gubanov V.V. Reabilitatsiya bol'nykh s porazheniem spinnogo mozga s ispol'zovaniem metoda funktsional'noy regulyatsii dvizheniya [Rehabilitation of patients with spinal cord injury using the method of functional regulation of motion]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2010. Volume 6, No. 3 July-September, pp. 628–632.
 13. Kiselev D.A., Laysheva O.A., Fradkina M.M. Reabilitatsiya bol'nykh s porazheniem TsNS s ispol'zovaniem metoda funktsional'noy regulyatsii dvizheniya [Rehabilitation of patients with CNS damage using the method of functional regulation of motion]. *Detskaya Bol'nitsa* [Children's Hospital], №4 (42), 2010, pp. 48–55.
 14. Karamzin V.V. et al. Reabilitatsiya detey s neurologicheskimi zabolevaniyami s ispol'zovaniem stabilometrii i metoda likvidatsii patologicheskoy sinergii [Rehabilitation of children with neurological diseases using stabilometry and the method of elimination of pathological synergy]. *Doktor.Ru*. M., 2007. №5, pp. 22–29.
 15. Semenova K. A. *Vosstanovitel'noe lechenie bol'nykh s rezidual'noy stadiyey detskogo tserebral'nogo paralicha* [Rehabilitation treatment of patients with residual stage of cerebral palsy]. Moscow: Antidor, 1999. 384 p.

16. Tuchkov V. E. Vliyanie kinezioteypirovaniya na funktsional'noe sostoyanie kolennogo sustava vysokokvalifitsirovannykh basketbolistov [Influence of kinesiotherapy on the functional state of the knee of highly qualified basketball players]. *Universitetskii sport: Zdorov'e i protsvetanie natsii : materialy V mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchennykh* [University sport: Health and prosperity of the nation: materials of the V International Scientific Conference of Students and Young Scientists]. Kazan, 2015. V. 1, pp. 268–333.
17. The effects of Kinesio Taping on the body functions and activity in unilateral spastic cerebral palsy: A single-blind randomized controlled trail / Ozgun Kaya Kara [etc.]; Department of physiotherapy and rehabilitation; Department of occupational therapy. *Developmental medicine and child neurology*. Ankara, 2014. P. 1.
18. Travis Halseth [etc.] The effect of Kinesio Taping on proprioception at the ankle. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2004. № 3, pp. 1–7.
19. Yong-Kyu Choi [etc.] The Effects of Taping Prior to PNF treatment. *Journal of Physical Therapy Science*. 2013. No. 25, pp. 1119–1122.
21. Vojta V. Die cerebralen Bewegungsstorungen im Sagligsalter. Stuttgart: Tieme, Verlag, 1981. 243 p.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Тучков Владимир Евгеньевич, заведующий лабораторией кафедры физиологии и биохимии, специалист по адаптивной физической культуре
ФГБУ ФНЦ ВНИИФ
Елизаветинский пер., 10, стр.1, г. Москва, 105005, РФ
tych33@yandex.ru

Киселев Дмитрий Анатольевич, старший научный сотрудник кафедры реабилитации и спортивной медицины, кандидат медицинских наук
Российский государственный медицинский университет
ул. Островитянова, 1, г. Москва, 117997, РФ

DATA ABOUT THE AUTHORS

Tuchkov Vladimir Evgenievich, Head of the Laboratory of the Department of Physiology and Biochemistry, Specialist in Adaptive Physical Education
Federal Science Center for Physical Culture and Sport
10/1, Elizavetinsky per., Moscow, 105005, Russian Federation
tych33@yandex.ru

Kiselev Dmitry Anatolyevich, Senior Fellow at the Department of Rehabilitation and Sports Medicine, PhD
Russian State Medical University
1, Ostrovityanov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-145-177

УДК 616.89

ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ СУДОРОГИ В ПСИХИАТРИИ – ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ (К 80-ЛЕТИЮ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ): НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Быков Ю.В., Беккер Р.А.

***Цель исследования.** Представить читателю исторический обзор о химически индуцированных (камфорных, кардиазоловых и триазоловых) лечебных судорогах, как предшественниках современной электросудорожной терапии (ЭСТ), об истории открытия этого метода, о механизмах его лечебного воздействия, сравнительной эффективности и безопасности в сопоставлении с ЭСТ, причинах забвения и отказа, и напомнить об уникальной высокой эффективности ЭСТ в лечении депрессий и кататонии, непревзойдённой до сих пор.*

***Методология проведения работы.** Мы провели поиск исторической литературы о лечебном применении химически индуцированных судорог с использованием PubMed, Google Scholar, Science Direct и Web of Science, а также библиографических списков в статьях Википедии и монографиях, посвящённых ЭСТ. Найденные источники были нами обработаны, обобщены и представлены в настоящем обзоре.*

***Результаты.** Полученные нами в результате составления настоящего обзора литературные данные свидетельствуют о том, что химически индуцированные судороги действительно обладали лечебным воздействием при ряде психических расстройств (в частности, депрессиях, маниакальных и смешанных состояниях, шизофрении, кататонии), обладали эффективностью и безопасностью, сопоставимой с тогдашней немодифицированной ЭСТ, и при меньшем потенциале вызывания когнитивных нарушений. Химически индуцированные лечебные судороги не только послужили предтечей для изобретения ЭСТ, но и позволили устранить существовавший до начала XX века терапевтический нигилизм в отношении возможностей лечения психических заболеваний, что*

создало предпосылки для дальнейшего развития исследований в этой области и для последующего зарождения психофармакотерапии. Более того, сама идея химической индукции лечебных судорог с использованием более безопасных агентов и в модифицированной форме (с премедикацией, общей анестезией, миорелаксантами и искусственной вентиляцией лёгких) сохраняет свою привлекательность и сегодня.

Область применения результатов. Результаты нашего обзора свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале современной модифицированной ЭСТ, как наследницы кардиазоловой судорожной терапии, в лечении тяжёлых и резистентных форм психических заболеваний, и о том, что современная модифицированная ЭСТ заслуживает гораздо более широкого применения в психиатрии.

Ключевые слова: химически индуцированные судороги; кардиазоловая судорожная терапия; электросудорожная терапия; камфора; кардиазол; триазол; история психиатрии.

CHEMICALLY INDUCED THERAPEUTIC SEIZURES AS PREDECESSORS TO THE MODERN ELECTROCONVULSIVE THERAPY (FOR THE 80th ANNIVERSARY OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY): SCIENTIFIC REVIEW

Bykov Yu.V., Bekker R.A.

Purpose. To present the reader with thorough historical overview of chemically induced (by the use of camphor, cardiazole or triazole) seizures as predecessors of modern electroconvulsive therapy (ECT), the history of the discovery of this method, the mechanisms of its therapeutic effect, its comparative efficacy and safety in comparison with ECT, the cause of its dismissal in the favor of ECT, and remind the reader of the uniquely high effectiveness of ECT in the treatment of depression and catatonia, unsurpassed until now.

Methodology. We have performed a thorough search for historical literature on the therapeutic use of chemically induced seizures with the use of PubMed, Google Scholar, Science Direct and Web of Science, as well as bib-

liographic lists in Wikipedia articles and monographs on ECT. The sources we found were processed, summarized and presented in this review.

Results. *The literature data obtained as a result of the present review show that chemically induced seizures did indeed have a curative effect in a number of mental disorders (in particular, depression, mania and mixed states, schizophrenia, catatonia), with the efficacy and safety comparable to the unmodified ECT, together with lower potential for causing cognitive impairment. Chemically induced seizures not only served as a predecessor to the invention of ECT, but also allowed to eliminate the therapeutic nihilism that existed before the beginning of the 20th century with regard to the possibilities of treating mental illnesses, which created the prerequisites for the further development of research in this field and for the subsequent emergence of psychopharmacotherapy. Moreover, the very idea of chemical induction of therapeutic seizures with the use of safer agents and in a modified form (with premedication, general anesthesia, muscle relaxants and artificial ventilation of the lungs) retains its attractiveness even today.*

Scope. *The results of our review indicate the high therapeutic potential of modern modified ECT, as the modern successor of the camphor and cardiazole / triazole convulsive therapy, in the treatment of severe and resistant forms of mental illness, and that modern modified ECT deserves a much wider application in psychiatry.*

Keywords: *chemically induced seizures; cardiazole convulsive therapy; electroconvulsive therapy; camphor; cardiazole; triazole; history of psychiatry*

Введение

Идея лечить психические расстройства с помощью искусственного вызывания у больного судорожных припадков путём введения в организм больного тех или иных химических веществ, обладающих судорожным действием (так называемых «судорожных ядов») обязана своим зарождением сочетанию двух ранее известных фактов [Kennedy A., 1940].

С одной стороны, достаточно давно было известно, что некоторые химические вещества в токсических, но не летальных дозах способны вызывать судороги у человека, но при этом не приводят к летальному исходу. Введение этих же веществ в достаточно высоких (токсических), но не летальных дозах в организм подопытных животных также способно вызывать у них контролируемые судороги без смертельного исхода и без видимого вреда для организма животного. С другой же стороны,

также было давно отмечено, что развитие спонтанных судорог по любой причине (например, из-за высокой температуры – фебрильные судороги, или из-за спонтанно возникшей гипогликемии, черепно-мозговой травмы – ЧМТ, отравления, инсульта и т. п.) у больных, страдающих шизофренией, депрессивными или маниакальными состояниями, в некоторых случаях способствовало быстрому улучшению психического состояния и даже становлению ремиссии [Kennedy A., 1940].

Тщательный ретроспективный анализ литературы показывает, что, как и многие другие относительно недавние достижения медицинской науки, идея использования камфоры, как судорожного яда, для искусственного вызывания судорог с целью лечения психических заболеваний, на самом деле не была такой уж новой. Так, сохранились исторические сведения о том, что немецкий врач Леопольд Ауэнбруггер ещё в 1764 году пытался применять при бредовой мании смесь, содержащую камфору, для вызывания судорог. При этом маниакальное состояние и бред нередко купировались. А в 1781 году лондонский врач Уильям Оливер зафиксировал случай успешного купирования мании после судорожного припадка, вызванного введением в организм пациента большого количества камфоры [Kennedy A., 1940].

Подобные исторические предшественники обнаруживаются при тщательном ретроспективном анализе литературы не только у химической судорожной терапии, но и у пиротерапии (лечения психических заболеваний при помощи искусственного повышения температуры тела), и у электросудорожной терапии (ЭСТ). Так, ещё в I веке нашей эры римские врачи пытались лечить мигрень и депрессивные состояния прикладыванием электрических рыб (в том числе электрических скатов) к голове больного, что вызывало судороги и потерю сознания, и часто приводило к развитию терапевтического эффекта [Нельсон А.И., 2005]. Аналогично, уже давно существовали исторические наблюдения о том, что состояние психически больных нередко улучшается после перенесённого лихорадочного заболевания [McCrane N. et al, 2006; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Наблюдения об эффективности лихорадки в лечении психических заболеваний послужили предтечей для изобретения австрийским психиатром Юлиусом Вагнер-Яуреггом методики так называемой маляриотерапии – преднамеренного заражения психически больных трёхдневным штаммом малярийного плазмодия с целью искусственного вызывания лихорадки. После перенесения больным определённого количества лихорадочных приступов малярию купировали хинином и метиленовым си-

ним [McGrue N. et al, 2006; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016]. Такая терапия была особенно эффективной в лечении так называемого «прогрессивного паралича» (нейросифилиса). Однако она нередко оказывала положительный эффект и при других психических заболеваниях. Например, она могла оказать успокаивающее действие на возбуждённых и агрессивных больных шизофренией или маниакальными состояниями, и могла способствовать купированию бреда и галлюцинаций [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016]. За изобретение этой методики Ю. Вагнер-Яурегг в 1927 году был награждён Нобелевской премией по медицине и физиологии, став, таким образом, первым психиатром, награждённым Нобелевской премией, причём именно за исследования в области психиатрии [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Довольно скоро было отмечено, что если для эффективного лечения больных с «прогрессивным параличом» при помощи маляриотерапии наибольшее значение имела степень выраженности лихорадки и количество перенесённых лихорадочных приступов, то у больных с шизофренией, депрессивными и маниакальными состояниями наибольший лечебный эффект отмечался именно в тех случаях, когда на фоне высокой температуры у больного возникали фебрильные судороги [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016]. При этом главным образом подвергались редукции так называемые «позитивные» симптомы болезни (бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, агрессивность, нарушения мышления и поведения) [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Примерно в то же время, в начале XX века, Манфред Закель предложил свой метод лечения психических заболеваний (в основном шизофрении) при помощи вызывания сопорозного или коматозного состояния введением высоких доз инсулина, вызывающих гипогликемический сопор или гипогликемическую кому (инсулино-сопорозная терапия – ИСТ, или инсулинокоматозная терапия – ИКТ) [Быков Ю.В., 2014]. Чуть ранее Якоб Клоззи предложил лечить психические заболевания длительным сном, вызванным введением барбитуратов, хлоралгидрата или паральдегида, нередко в смесях [Быков Ю.В., 2011]. Распространялась также методика лечения психических заболеваний с помощью кратковременного эфирного или хлорэтилового рауш-наркоза или амитал-кофеиновых рас-тормаживаний.

Опять-таки, было подмечено, что часто (но не всегда) особенно выраженный лечебный эффект при применении этих методов лечения наблюдался в тех случаях, когда на фоне гипогликемического состояния

возникали гипогликемические судороги, или когда на фоне выхода из наркоза или длительного сна возникали «судороги отмены» (абстинентные или посленаркозные судороги). Известный со времён Гиппократов лечебный эффект депривации сна при депрессивных состояниях тоже нередко бывал особенно выраженным в тех случаях, когда у предрасположенных больных на фоне лишения сна возникали судороги [Быков Ю.В. с соавт, 2013]. Вся эта совокупность фактов не могла не подвести к мысли о том, что лечебным фактором во многих из этих случаев, возможно, может являться не сама по себе гипогликемическая кома, повышение температуры тела, депривация сна или лечебный сон либо наркоз, а возникающие при этом или после этого судороги (хотя сегодня мы знаем, что для всех упомянутых методов этот фактор не является единственным).

Зарождение химически индуцированных лечебных судорог

В начале XX века было принято считать, что шизофрения или маниакально-депрессивный психоз (МДП) и эпилепсия биологически несовместимы, и что они либо вообще не наблюдаются, либо крайне редко наблюдаются одновременно у одного и того же пациента. Также в литературе имелись многочисленные наблюдения о том, что в тех случаях, когда у больного с шизофренией или с МДП спонтанно возникали эпилептиформные судороги по любой причине (например, фебрильные судороги на фоне лихорадочного состояния, или судороги после ЧМТ, инсульта, или при отравлениях судорожными ядами), после этого нередко наступало временное улучшение психического состояния или временное смягчение клинической симптоматики болезни, вплоть до временного выхода в ремиссию. Так, в частности, в 1930 году Макс Мюллер описал два случая больных шизофренией, у которых наступило улучшение клинического состояния после спонтанно возникших эпилептических припадков [McCrae N. et al, 2006].

На базе этих наблюдений некоторые врачи, полагая, что в крови больных эпилепсией могут содержаться какие-то вещества, обладающие антагонистическим действием по отношению к шизофрении и другим психозам, даже пытались переливать одногруппную кровь больных эпилепсией – больным шизофренией. Но эти эксперименты не дали никаких положительных результатов. Тем не менее, молодой венгерский психиатр Ласло Медуна заинтересовался как этими экспериментами с переливанием крови эпилептиков шизофреникам, так и вообще в целом проблемой

биологической совместимости или несовместимости эпилепсии и шизофрении у одного и того же пациента. Изучение этого вопроса Л. Медуна начал с составления исчерпывающего обзора литературы о совместимости эпилепсии и шизофрении. По завершении этого обзора он, вслед за своими предшественниками, также пришёл к выводу о «биологической несовместимости» эпилепсии и шизофрении и о том, что эти два заболевания очень редко сочетаются у одного и того же больного, и что в тех случаях, когда у больного с шизофренией развивалась эпилепсия (например, после ЧМТ), это нередко приводило к ремиссии или улучшению течения шизофрении [Dhunjibhoj J.E., 1938].

Позднее в Исследовательском институте мозга в Будапеште (Венгрия) Л. Медуна занялся посмертным сравнительным гистологическим исследованием головного мозга (ГМ) больных с эпилепсией и с шизофренией, и описал различия в посмертном гистологическом строении мозгового вещества больных с эпилепсией и с шизофренией [McCrae N. et al, 2006]. По его данным, собранным на основе множества патологоанатомических вскрытий, в мозговой ткани больных эпилепсией наблюдалось усиленное разрастание, или «гиперплазия» или «гипертрофия», нейроглии (белого вещества), с частичным замещением ею нейронов (серого вещества). В то же время у больных шизофренией, по его данным, наблюдался противоположный эффект – снижение количества глиальных клеток в мозгу, то есть относительная «атрофия» или «гипоплазия» нейроглии [Fink M., 1984].

На основании вышеупомянутых данных Л. Медуна предположил, что причиной разрастания нейроглии при эпилепсии являются перенесённые больным судорожные припадки, а причиной гибели глиальных клеток при шизофрении и развития атрофии нейроглии являются перенесённые больным психозы или хронический шизофренический процесс. Из этого Л. Медуна вывел предположение о том, что искусственно вызванные эпилептические припадки, возможно, могут обратить вспять или затормозить процесс потери глиальных клеток больным с шизофренией и, таким образом, могут оказать лечебное воздействие на больных с шизофренией [Fink M., 1984]. Напомним, что к этому времени уже существовало немало данных о том, что многие так называемые «судорожные яды» в правильно подобранных (токсических, но не летальных) дозах могут вызывать судороги, как у людей, так и у экспериментальных животных, но не приводить при этом к летальному исходу [Fink M., 1984].

Уже в 1934 году, после длительного тестирования в экспериментах на животных различных судорожных ядов, Л. Медуна остановил свой выбор

потенциального терапевтического агента для вызывания искусственных (химически индуцированных) судорог на камфоре. Камфора – это смола природного происхождения, обладающая свойствами дыхательного и сердечно-сосудистого аналептика, а также способностью стимулировать ЦНС и оказывать общетонизирующее, пробуждающее действие. Подобно многим другим дыхательным аналептикам и психостимуляторам, при передозировке камфора способна вызывать эпилептиформные судороги. К важным преимуществам камфоры перед другими доступными в то время судорожными ядами, такими, как стрихнин, пикротоксин, препараты дигиталиса (наперстянки), кофеин, теofilлин, относилась меньшая токсичность, более лёгкое вызывание судорог, большая предсказуемость и управляемость судорог, меньшая летальность после введения судорожной дозы [Fink M., 1984].

После успешного испытания камфоры на морских свинках, у которых после введения заведомо токсической (судорожной), но не смертельной дозы камфоры удавалось надёжно и предсказуемо вызывать длительные генерализованные тонико-клонические припадки без летального исхода, Л. Медуна решил попробовать ввести камфору первым шести своим пациентам, страдающим шизофренией. Позднее сам Л. Медуна в своей автобиографии подробно описал первый официальный сеанс камфорной судорожной терапии. Это случилось 23 января 1934 года в 16:00 в Венгерском королевском национальном институте психиатрии и неврологии в Будапеште. Шести пациентам с кататонической формой шизофрении был внутримышечно введён 20% масляный раствор камфоры [McCrae N. et al, 2006; Baran B. et al, 2008; Gazdag G. et al, 2009; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2016]. При этом ни у одного из шести пациентов после первого введения камфоры не произошло ожидаемого судорожного припадка (сегодня мы знаем, что первоначально рассчитанная Л. Медуной, исходя из экспериментов на морских свинках, судорожная доза камфоры оказалась слишком мала для человека, так как простой пересчёт на массу тела не учитывал видоспецифические отличия метаболизма камфоры и величины судорожного порога). Однако Л. Медуна не разочаровался в самой идее камфорной судорожной терапии, а попробовал увеличить всем больным дозу камфоры вдвое на следующий день. Это привело к успешному вызыванию судорожных припадков у всех шести больных и к развитию у них терапевтического эффекта [Gazdag G. et al, 2009].

Особенно явная положительная динамика после лечения камфорной судорожной терапией была описана у 33-летнего больного с кататони-

ческой формой шизофрении, который до этого находился в больнице без какого-либо улучшения уже в течение 4 лет. Как описывал позднее сам Л. Медуна, после пяти сеансов вызванных камфорой лечебных судорог у больного наступило драматическое улучшение: «...утром 10 февраля 1934 года (через два дня после пятой инъекции), впервые за четыре года, он встал с постели, начал говорить, попросил завтрак, оделся сам без всякой помощи, проявлял выраженный интерес к окружающему и спросил, как долго он находится в больнице? Когда мы сказали ему, что он находится на лечении 4 года, он не поверил нам...» [Fink M., 1984; Whitaker R., 2002].

Вскоре после этого Л. Медуна поделился своими наблюдениями с другими врачами, рассказывая о «возрождённой жизни психически больного», и сравнивая это с тем, как это происходило у М. Закеля при проведении первых сеансов ИКТ и у Я. Клоззи на начальном этапе внедрения продлённого сна в лечении шизофрении (как М. Закезь, так и Я. Клоззи были просто поражены положительными результатами при открытии своих методов лечения).

Пять других пациентов с кататонической формой шизофрении, которых Л. Медуна продолжил лечить вызыванием судорог при помощи камфоры, также вскоре получили положительный эффект от лечения. Это породило у Л. Медуны большой оптимизм и надежду на новый метод лечения [Whitaker R., 2002]. Воодушевившись этими первыми результатами, Л. Медуна продолжил свои эксперименты с медикаментозным вызыванием судорог при помощи внутримышечного введения больших доз 20% масляного раствора камфоры с интервалом 2–3 дня. Постепенно он увеличивал количество пациентов, подвергавшихся этому новому виду терапии. Первые эксперименты Л. Медуны показали, что при помощи внутримышечного введения больших доз 20% масляного раствора камфоры судорожные припадки удаётся вызывать более чем у половины больных. При этом Л. Медуной были описаны судороги разной продолжительности (в том числе и полное отсутствие судорог), а также двоянные, многократные (повторные) и отсроченные (поздние) судороги, а также психомоторные эквиваленты судорожных припадков (эпилептическое возбуждение или эпилептические психозы, эпизоды сумеречного помрачения сознания) после введения больших доз камфоры [Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2016].

Позднее, уже в 1935 году, Л. Медуна опубликовал первые результаты применения камфорной судорожной терапии у 26 пациентов с шизофренией. По его данным, 10 из 26 больных значительно улучшились

в краткосрочной перспективе, у 3 больных улучшения были незначительными, а у остальных 13 их не было совсем. Особенно выраженный эффект от камфорной судорожной терапии наблюдался у больных с кататонической формой шизофрении или с острыми аффективно-бредовыми приступами. Меньший эффект наблюдался у пациентов с острыми галлюцинаторно-бредовыми приступами без выраженной аффективной или кататонической симптоматики, и ещё меньший – у больных с хроническими галлюцинаторно-бредовыми состояниями без кататонии или выраженной аффективной симптоматики [Meduna L., 1935; Baran V. et al, 2012].

Настойчивость Л. Медуны в продолжении своих экспериментов и в продвижении своего нового метода лечения была тем более поразительна и примечательна, что его учитель и наставник Кароль Шаффер, считавшийся в 30-х годах XX века в Венгрии ведущим авторитетом в области нейропсихиатрии, принадлежал к распространённой в то время когорте терапевтических нигилистов, полагавших, что шизофренический процесс по определению неизлечим и неостановим, и всегда имеет неуклонно прогрессирующее течение с исходом в глубокий дефект и распад личности («*dementia praecox*» по Эмилю Крепелину), и что любые активные терапевтические вмешательства при шизофрении не только бесполезны, но и наносят вред мозгу. Кроме того, К. Шаффер полагал, что рассуждения Л. Медуны об «обращении вспять процесса потери нейроглии при шизофрении при помощи вызывания терапевтических судорожных припадков», послужившие теоретической основой для предложенного Л. Медуной судорожного метода лечения, чрезвычайно неправдоподобны, а сам метод опасен и вреден [Meduna L.J., 1954].

К. Шаффер в то время был далеко не единственным таким скептиком и терапевтическим нигилистом. Из-за такой позиции ведущих психиатров, а также из-за объективных сложностей в применении методики камфорной судорожной терапии, эта методика столкнулась с большими трудностями при внедрении в психиатрические больницы других стран Центральной Европы. Единственным исключением была Швейцария, где терапевтический нигилизм был менее популярен, и где до этого уже была успешно разработана и внедрена в терапевтическую практику Я. Клоэзи методика лечения длительным сном [McCrae N. et al, 2006].

Сам же Л. Медуна полагал, что эпилептические припадки могут играть при психозах, в том числе при шизофрении, некую «защитную» или «очищающую» (детоксикационную) роль, приводя к «сжиганию» или выведению из мозга и организма неких гипотетических, пока неиз-

вестных, токсинов во время припадка [Fink M., 2004]. Он обосновывал наблюдаемый терапевтический эффект химически индуцированных судорог при помощи двух основных гипотез. Первой гипотезой была его вера в существование биологического антагонизма между шизофренией и эпилепсией. Эту веру он обосновывал как клиническими и эпидемиологическими, так и патологоанатомическими (нейропатологическими) данными [Meduna L.J., 1935;1937;1954]. Вторая его гипотеза состояла в утверждении о том, что все наблюдаемые в клинической практике случаи шизофрении можно разделить на три основных типа в соответствии с их этиологией и патогенезом: эндогенные, или «генотипические», экзогенные, или «паратипические», и вызванные комбинацией эндогенных и экзогенных (генетических и не-генетических) факторов [Meduna L.J., 1935]. При этом Л. Медуна предполагал, что химически индуцированные судорожные припадки будут эффективны только для двух последних «не генетических» или «не полностью генетических» типов шизофрении, в этиологии и патогенезе которых играют роль, наряду с эндогенными или генетическими факторами, также экзогенные или не-генетические факторы. Нередкое отсутствие эффекта от судорожной терапии при хронических галлюцинаторно-параноидных формах шизофрении, в противоположность кататоническим или острым аффективно-бредовым формам, Л. Медуна объяснял как раз сугубо «эндогенной», или генетической, природой этих форм шизофрении [Gazdag G. et al, 2009].

От камфоры к кардиазолу (метразолу)

Применение камфоры для вызывания лечебных судорог сталкивалось с рядом проблем. Прежде всего, камфора нерастворима в воде. Это вынуждало использовать её в масляном растворе и вводить только внутримышечно. Из-за медленного и не всегда надёжного всасывания масляного раствора камфоры при его внутримышечном введении, судороги после введения камфоры возникали далеко не всегда. Даже в тех случаях, когда они возникали, то их возникновение часто бывало отсроченным и непредсказуемым по времени (через несколько часов или даже на следующий день после инъекции). От момента начала действия камфоры до момента успешного вызывания судорог или момента окончания её действия больные нередко испытывали сильнейшее психомоторное возбуждение, страх, тревогу, бессонницу, неоднократные панические атаки. Это мешало, в случае недостаточности дозы и неуспешности вызывания судорог, своевременно добавить дозу камфоры (сделать повторную инъекцию),

так как возбуждённые и агрессивные больные нередко просто не давались сделать повторную инъекцию [Meduna L., 1935; McCrae N. et al, 2006; Gazdag G. et al, 2009; Mankad M.V. et al, 2010; Cooper K., Fink M., 2014].

Кроме того, из-за трудностей дозирования камфоры и предсказания её судорожной дозы для конкретного больного в конкретном сеансе, а также из-за её медленного всасывания и медленного выведения и склонности к кумуляции судороги, в тех случаях, когда они возникали, часто бывали слишком длительными, повторными или неоднократными. Это часто приводило к развитию осложнений, таких, как мышечно-скелетные травмы (растяжения мышц и связок, переломы, вывихи), длительное апноэ и др. Инъекции масляного раствора камфоры были очень болезненными и часто приводили к развитию олеом (масляных инфильтратов) и даже абсцессов мягких тканей [Meduna L., 1935; McCrae N. et al, 2006; Gazdag G. et al, 2009; Mankad M.V. et al, 2010; Cooper K., Fink M., 2014].

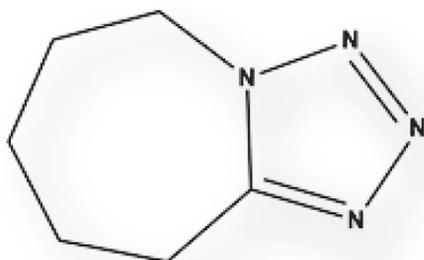
Из-за всех этих неблагоприятных факторов Л. Медуна решил в дальнейшем попытаться использовать для вызывания лечебных судорог не камфору, а другой аналептический агент – пентаметилентетразол, или кардиазол (в США он назывался Метразол, а в СССР – коразол). Кардиазол представляет собой сердечно-сосудистый и дыхательный стимулятор (аналептик), а в больших дозах – судорожный яд. Химически он является осколком молекулы камфоры (ее аналептически активной частью). В отличие от камфоры, он водорастворим и имеет быстрое, короткое и более предсказуемое и надёжное действие, и пригоден для введения в вену [Meduna L., 1935; McCrae N. et al, 2006; Gazdag G. et al, 2009; Mankad M.V. et al, 2010; Cooper K., Fink M., 2014]. Как показали первые эксперименты Л. Медуны с кардиазолом, проведённые им ещё в 1937 году, при быстром (толчкообразном) введении в вену большой дозы кардиазол вызывает судорожные припадки надёжно и быстро (как правило, в течение первых 30 секунд после введения, максимум – в течение первых нескольких минут после введения). Кроме того, кардиазол не только был гораздо удобнее для применения, чем камфора, но и дешевле, что было немало важно в условиях ограниченности ресурсов и недостаточного финансирования психиатрических больниц [Meduna L., 1937].

После перехода Л. Медуны с камфоры на кардиазол в качестве терапевтического агента для вызывания лечебных судорог, успешность его метода резко возросла. Так, из первых 110 пролеченных Л. Медуной при помощи кардиазола больных шизофренией положительный терапевтический эффект (полное купирование или значительное смягчение сим-

птоматики) наблюдался более чем у половины. Как и ранее, в случаях с камфорой, особенно разительным эффект кардиазоловой судорожной терапии был при кататонических или аффективно-бредовых формах шизофрении. Некоторые из пролеченных Л. Медуной при помощи кардиазоловой судорожной терапии больных до этого не имели ни малейшего улучшения в течение более 10 лет наблюдения и лечения. Вскоре методика кардиазоловой (коразоловой в СССР, метразоловой в США и Европе) судорожной терапии начала быстро распространяться по многим европейским и американским клиникам. Широко применялась она и в СССР [Whitaker R., 2002].

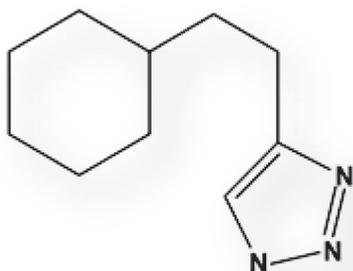
Метразоловая судорожная терапия быстро стала одним из основных терапевтических агентов в американской психиатрии, наряду с ИКТ. Приводятся данные о том, что уже к 1939 году 70 процентов психиатрических больниц США использовали метразоловую судорожную терапию в качестве основного или одного из основных методов лечения. С 1936 по 1941 годы в США этому виду лечения подверглись почти 37 000 психически больных, в основном с шизофренией, преимущественно с кататоническими её формами [Whitaker R., 2002]. Тем не менее, кардиазоловая судорожная терапия также имела недостатки и побочные эффекты, хотя и была гораздо удобнее, чем использование в этих целях камфоры.

К недостаткам кардиазоловой судорожной терапии относились, в частности, возникновение сильного страха, тревоги и возбуждения или даже панических атак от момента введения кардиазола до момента потери сознания и возникновения собственно судорог (хотя этот период длился не так долго, как в случае камфоры, но достаточно, чтобы больные сильно боялись этого вида терапии), длительное апноэ, мышечно-скелетные травмы (растяжения мышц и связок, вывихи и переломы, включая переломы позвонков со всеми вытекающими последствиями в виде нарушения функций спинного мозга и инвалидизации больного) [McCrae N., 2006]. Кроме того, судороги после введения кардиазола, как и в случае с камфорой, возникали не всегда, а возникающие после его введения возбуждение, страх и тревога нередко мешали сразу же повторить инъекцию. В тех же случаях, когда они возникали, они нередко оказывались слишком длительными, отсроченными или повторными (многократными). Это повышало риск осложнений, в частности мышечно-скелетных травм или длительного апноэ. Эта проблема в случае с кардиазолом возникла гораздо реже, чем в случае применения камфоры, но полностью исключена не была [McCrae N., 2006].



CARDIAZOL (METROZOL)
Pentamethilen-tetrazol
6,7,8,9-Tetrahydro-5H-tetrazol[1,5a]azepina

Рис. 1. Химическая формула кардиазола (метрозола)



CICLOHEXIL-ETIL-TRIAZOL
"Triazol"

Рис. 2. Химическая формула триазола

В качестве альтернативного кардиазолу терапевтического агента для вызывания лечебных судорог был предложен также другой аналептик сходного строения – циклогексилэтилтриазол, зарегистрированный под названием Триазол. Изготовителем Триазола была немецкая лаборатория «Boehringer». Первое использование этого вещества в целях индукции лечебных судорог произошло в больнице Кейн Хилл в 1938 году в ходе эксперимента, проведённого Вилли Майер-Гроссом и Александром Уолком. В период между

1937 и 1939 годами количество публикаций, посвящённых кардиазоловой или триазоловой судорожной терапии, резко возросло. Так, только в авторитетном британском медицинском журнале «The Lancet» в период между 1937 и 1939 годами было опубликовано 11 статей, посвящённых кардиазоловой или триазоловой судорожной терапии [McCrae N., 2006].

Техника проведения химически индуцированных лечебных судорог

Описание процедуры вызывания лечебных судорог кардиазолом или триазолом, по сегодняшним меркам, выглядит достаточно устрашающим и негуманным. Вот как описывали методику кардиазоловых лечебных судорог авторы первой половины XX века. Толстая (большого диаметра, чтобы позволять быстрое, толчкообразное введение лекарства) инъекционная игла, соединённая со шприцем, содержащим водный раствор кардиазола, вводилась примерно на 2 сантиметра в достаточно крупную (большого диаметра) вену. При этом было необходимо тщательно следить за положением иглы в вене, чтобы избежать экстравазации, так как попадание водного раствора кардиазола в окружающие мягкие ткани могло привести к некрозу тканей. Убедившись в правильности положения иглы в вене, врач быстро (толчком) вводил раствор кардиазола в вену больного. После непродолжительного периода ожидания (обычно около 30 секунд, но бывало до нескольких минут) у больного возникала сильная тревога, паника или страх, одышка, сердцебиение, затем кашель или крик, а затем потеря сознания и генерализованный тонико-клонический судорожный припадок [Kennedy A., 1940]. При этом обычно преобладала тоническая фаза судорог. Судороги после введения кардиазола обычно длились от 30 до 80 секунд и иногда бывали отсроченными, повторными или многократными [Meduna L.J. 1937; 38].

Так же, как и при ранних (немодифицированных) вариантах ЭСТ, больному подвязывали нижнюю челюсть или завязывали рот, вставляли капу между зубами, чтобы избежать вывиха нижней челюсти, прикуса языка или губы, щек или травмы зубов во время припадка. Недержание мочи и/или кала, а также мышечно-скелетные травмы (растяжения мышц и связок, вывихи и переломы, в том числе переломы позвонков с последующим выпадением спинальных функций) или длительное апноэ после припадка были достаточно частыми проблемами при кардиазоловой судорожной терапии. После окончания кардиазоловых судорог пациент обычно глубоко засыпал, так же, как это обычно происходит после спонтанно возникших генерализованных больших судорожных припадков [Cook L.C., 1938].

Оптимальная доза кардиазола или триазола чаще всего подбиралась «на глаз», методом проб и ошибок. Существовало огромное количество незначительных вариаций методики. Тем не менее, метод кардиазоловой судорожной терапии, который использовался в большинстве центров, не отличался или мало отличался от оригинальной методики, предложенной Л. Медунной. Большинство практиков использовали для вызывания судорог 10% раствор кардиазола (метразола или коразола) [Cook L.C., 1938].

Одна из трудностей, с которыми сталкивались все практики, применявшие кардиазоловую судорожную терапию, заключалась в том, что у больных, получавших ранее такую терапию, обычно были очень плохие периферические вены. Вследствие местного раздражающего действия кардиазола на стенки вен, а также вследствие необходимости вводить кардиазол очень быстро, толчкообразно, под большим давлением (иначе судороги не развивались), у больных, подвергавшихся такой терапии, часто развивались флебиты и тромбозы и даже склерозирование периферических вен [Kennedy A., 1940]. Между тем, кардиазоловую судорожную терапию необходимо было проводить курсами (так же, как и ИКТ, а впоследствии ЭСТ), для того, чтобы добиться желаемого стойкого и длительного эффекта. Кроме того, как считалось тогда, сеансов кардиазоловой судорожной терапии нужно было больше, чем сегодня считается необходимым при применении современной модифицированной ЭСТ. Полный курс кардиазоловой судорожной терапии включал 20–30–40 и даже большее количество сеансов (сравним это с обычно рекомендуемыми сегодня для острого курса ЭСТ 6–12, но, как правило, не более 20–25 сеансов). Сеансы кардиазоловой судорожной терапии обычно проводились 2–3 раза в неделю, подобно тому, как обычно сегодня применяется ЭСТ [Whitaker R., 2002].

Основные гипотезы терапевтического эффекта

В начале применения методики химически индуцированных лечебных судорог механизмы, лежащие в основе их терапевтического эффекта, ещё не были понятны. Не до конца понятен механизм лечебного воздействия ЭСТ и сегодня. Тем не менее, уже к началу 1940-х годов существовали три основных гипотезы, пытавшиеся объяснить лечебное воздействие кардиазоловых судорог. Психоаналитическая гипотеза придавала большое значение психологическим факторам, и считала важным, если не основным, фактором в лечебном эффекте кардиазоловых или камфорных судорог возникавшие после введения кардиазола или камфоры сильный страх (в том числе страх смерти), тревогу или панику. По мысли привер-

женцев этой теории, испытываемые больным перед возникновением судорог сильный страх и тревога, страх смерти, могут иметь некое «очищающее» значение, по типу личностного катарсиса, и могут заставить больного переосмыслить свою жизнь и своё поведение. Другая, нейроэндокринная (нейрогуморальная) гипотеза, придавала большое значение в механизмах лечебного эффекта кардиазоловых судорог происходящим при них нейроэндокринным изменениям, в частности, активации симпатической нервной системы, выбросу катехоламинов, АКТГ и кортизола, пролактина и других гормонов и гуморальных факторов. Третья гипотеза предполагала непосредственное лечебное воздействие кардиазоловых судорог на ЦНС, например, в виде гипотетического «сжигания» неких токсических веществ во время судорожного припадка (тем более что тогда уже было известно, что после спонтанных или химически индуцированных судорог в ЦНС снижаются уровни аммиака и мочевой кислоты) или в виде гипотетического «нейротрофического» действия, например, препятствования процессу атрофии нейроглии при шизофрении [Kennedy A., 1940].

Сам же Л. Медуна считал, что химически индуцированные (камфорой, кардиазолом или триазолом) судороги воздействуют на организм больного на эндокринологическом или нейроэндокринном уровне, восстанавливая «психическую гармонию» [Meduna L.J., 1943]. Уже в первых исследовательских работах по кардиазоловой судорожной терапии были установлены некоторые факты, которые и сегодня влияют на наше понимание механизмов лечебного действия ЭСТ. Так, в частности, было обнаружено, что уровни в крови таких электролитов, как калий и кальций, после судорожных припадков, вызванных введением кардиазола, почти не изменяются. Однако тогда же было установлено, что во время припадка происходит повышение уровня глюкозы в крови, которое автор связал с повышением выброса адреналина мозговой тканью надпочечников, а кортизола – их корковым слоем [Redlich F.C., 1939]. Кроме того, было показано, что содержание натрия и хлора в плазме крови также слегка увеличивается, что автор также связал с развивающейся во время припадка гиперкортизолемией. Также этим автором было показано, что стимуляторы ЦНС, такие, как диоксид углерода (углекислый газ, CO₂) или эфедрин, снижают судорожный порог и уменьшают необходимую минимальную судорожную дозу кардиазола. Адреналин или питуитрин (вазопрессин) оказались менее эффективны в этом отношении. Стрихнин, пикротоксин, кофеин и теофиллин, по данным автора, не оказывали влияния на минимальную судорожную дозу кардиазола (хотя мы сегодня знаем, что они уменьшают судорожный порог и минимальную дозу

тока при ЭСТ, но, по-видимому, их влияние на судорожный порог различно для разных методов вызывания судорог) [Redlich F.C., 1939].

Основные терапевтические показания

Исторически первыми показаниями к применению химической судорожной терапии с использованием сначала камфоры, а позднее кардиазола или триазола, были различные формы шизофрении, в первую очередь кататонические и острые аффективно-бредовые, в меньшей степени – острые галлюцинаторно-бредовые формы без выраженной кататонической или аффективной симптоматики, и в самую последнюю очередь – хронические галлюцинаторно-бредовые формы. Однако по мере накопления клинического опыта применения химической судорожной терапии с использованием разных агентов, будь то камфора, кардиазол или триазол, и сам Л. Медуна, и другие клиницисты, применявшие этот метод лечения, постепенно пришли к выводу, что химическая судорожная терапия, независимо от применяемого для вызывания судорог химического агента, не лечит саму шизофрению, а только способствует ускоренному становлению ремиссии в острых случаях, особенно при наличии выраженной аффективной или кататонической симптоматики. Так, в частности, уже к началу 1940-х годов было показано, что у пациентов с шизофренией с продолжительностью психоза менее 3 лет значительное клиническое улучшение или ремиссия при применении кардиазоловой судорожной терапии достигается более чем в 43% случаев, и особенно часто – при наличии выраженной аффективной или кататонической симптоматики, а также при недавно возникшем (дни, недели или месяцы) и остро протекающем психозе. В то же время у пациентов с большей длительностью и хроническим течением психоза, или с большей давностью заболевания (более 3 лет) положительный лечебный эффект от применения кардиазоловых судорог достигался только в 13,2% случаев, преимущественно в случаях хронической кататонии [Read C.F., 1940].

По мере накопления этих наблюдений стало ясно, что основным показанием к применению химической судорожной терапии (как и к применению ЭСТ впоследствии) является не шизофрения, при которой положительные результаты лечения были кратковременными и достигались не всегда (и особенно редко они достигались в случаях хронической шизофрении без выраженной аффективной или кататонической симптоматики), а как раз именно аффективные расстройства (маниакальные, депрессивные или смешанные состояния) и кататонические состояния различного генеза [Bennett A.E., 1939]. В начале 1940-х годов примене-

ние ЭСТ при аффективных расстройствах (депрессивных, маниакальных и смешанных) и при шизофрении, особенно при её кататонических формах, нередко сочетали с применением кардиазоловой судорожной терапии у одного и того же больного (в тот же день или в разные дни), или же пытались использовать небольшие (сами по себе не вызывающие судорог) дозы кардиазола для снижения судорожного порога и облегчения вызывания судорожного припадка при ЭСТ [Kennedy A., 1940].

Со временем ЭСТ постепенно вытеснила кардиазоловую и триазоловую судорожную терапию. Уже к концу 1940-х годов кардиазоловая или триазоловая судорожная терапия рассматривалась в качестве метода второго, менее желательного, выбора по сравнению с ЭСТ при лечении шизофрении и аффективных расстройств, и применялась в основном при неэффективности или недостаточной эффективности ЭСТ. Напротив, ЭСТ к этому времени уже рассматривалась как метод первого, наиболее желательного, выбора и для лечения шизофрении, и для лечения аффективных расстройств. Тем не менее, достаточно благоприятные результаты от применения кардиазоловой судорожной терапии были получены при биполярном аффективном расстройстве (БАР), который в то время назывался маниакально-депрессивным психозом, МДП (причём положительный эффект наблюдался как при маниакальных, так и при депрессивных и смешанных состояниях), при депрессиях позднего возраста (называвшихся в то время «инволюционной меланхолией»), при кататонических формах шизофрении, а также в некоторых случаях тяжёлой истерии. Важно отметить, что нередко эффект от кардиазоловой судорожной терапии наблюдался и в случаях неэффективности или недостаточной эффективности ЭСТ (вероятно, вследствие в среднем большей продолжительности кардиазоловых судорог по сравнению с судорогами в ходе обычного сеанса ЭСТ, а также вследствие нередкого возникновения повторных или многократных отсроченных судорог при применении кардиазола, и вследствие того, что для кардиазоловой судорожной терапии обычно рекомендовалось гораздо большее количество сеансов, чем для ЭСТ) [Kennedy A., 1940].

Именно это (возможная эффективность кардиазоловых судорог при неэффективности ЭСТ) и позволяло в то время, в 1940-х и 1950-х годах, рассматривать метод кардиазоловой судорожной терапии в качестве метода второго выбора или альтернативы ЭСТ при её неэффективности, а не в качестве устаревшего метода, от которого следует полностью отказаться в пользу ЭСТ. Другими важными показаниями к применению кардиазоловой судорожной терапии в середине XX века (как и к приме-

нению ЭСТ сегодня) были тяжёлый депрессивный ступор или наоборот выраженная агитация, отказ от пищи и/или воды, быстрое ухудшение соматического состояния, выраженная суицидальная активность или высокая суицидальная опасность больного [Kennedy A., 1940].

Осложнения

Как мы уже упоминали, внутримышечные инъекции масляного раствора камфоры были очень болезненны, и часто вызывали образование масляных инфильтратов (олеом) и даже абсцессов мягких тканей. Внутривенные инъекции кардиазола также были болезненными, и часто вызывали флебиты и тромбозы и даже склерозирование периферических вен, а при случайной экстравазации вызывали некрозы окружающих мягких тканей. Кроме того, длительность периода ожидания от момента инъекции камфоры до момента развития судорожного припадка варьировалась от 30 минут до нескольких часов, а порой и до суток, а от момента инъекции кардиазола до развития припадка – от 30 секунд до нескольких минут, а порой и десятков минут. В течение этого периода ожидания припадка больные испытывали сильнейшее психомоторное возбуждение, сильнейший неизъяснимый страх и тревогу, одышку или ощущение нехватки воздуха, страх смерти или потери сознания, головокружение, тахикардию, неоднократные панические атаки [Gazdag G. et al, 2009]. Также часто наблюдались сильные головные боли, тошнота и рвота. После припадков часто отмечались мышечно-скелетные травмы (растяжения и разрывы мышц и связок, переломы и вывихи), длительное апноэ [Nauman M., Brody M.W., 1939]. Припадки часто бывали чрезмерно длительными или повторными и даже многократными.

Ретроспективный клинический анализ, проведённый в 1940 году С. Ридом на 320 пациентах с шизофренией, получавших кардиазоловую судорожную терапию, показал, что наиболее частыми из тяжёлых осложнений кардиазоловой судорожной терапии были переломы позвонков, приводящие к нарушениям функций спинного мозга и к инвалидизации больного (20–30% случаев). Лёгочный туберкулёз активировался у 25 из 320 пациентов, вероятно, вследствие снижения иммунитета или вследствие нарушения оксигенации лёгких при припадках. Реже отмечался сепсис (бактериемия) вследствие многократных внутривенных инъекций недостаточно стерильными иглами. Поражения миокарда и развитие склонности к гипертонии наблюдались у относительно небольшого числа пациентов. Нарушения памяти и когнитивных функций при проведении кардиазоло-

вой судорожной терапии, по данным С. Рида, отмечались реже, чем при применении ЭСТ, и были минимально выраженными [Read C.F., 1940].

Данные о высокой частоте мышечно-скелетных травм, особенно переломов позвонков, при применении кардиазоловой судорожной терапии подтверждались и другими исследователями. Так, в 1939 году психиатрический институт штата Нью-Йорк обнаружил, что переломы позвоночника у госпитализированных психиатрических пациентов, получавших кардиазол, развивались в 43% случаев [Whitaker R., 2002].

Другим известным с первых дней применения химической судорожной терапии отрицательным побочным эффектом этого вида лечения было развитие когнитивных нарушений, в частности, более или менее продолжительной ретроградной, антероградной и фиксационной амнезии. Однако, по данным литературы, когнитивные нарушения при применении кардиазоловой или триазоловой судорожной терапии отмечались реже и были менее выраженными, чем при применении тогдашней ЭСТ. Что же касается статистики летальности, то известно, что сам Л. Медуна, лично пролечивший кардиазолом (метразолом) более 400 пациентов, не зафиксировал ни одного летального исхода. Кардиазоловая или триазоловая судорожная терапия считалась более безопасной и связанной с меньшим потенциальным летальным риском (10 летальных исходов на 3531 пролеченного пациента, или 0,28%), чем тогдашняя ИКТ, имевшая, по данным 1940 года, смертность около 1,3% [Whitaker R., 2002].

Различные модификации

Некоторые психиатры, в надежде добиться лучшего терапевтического эффекта, пытались сочетать у одного и того же пациента применение химически индуцированных (кардиазоловых или триазоловых) судорог и ИКТ, иногда совмещая оба метода в один день и даже в одном сеансе. Эта методика вызвала большой интерес на состоявшемся в 1937 году «Международном конгрессе по кардиазолу, инсулиновой коме и лечению глубоким сном» [McCrae N. et al, 2006]. Позднее некоторые психиатры аналогичным образом пытались сочетать у одного и того же больного химическую (кардиазоловую или триазоловую) судорожную терапию и ЭСТ, иногда в виде последовательных курсов, иногда в виде чередования или даже в один и тот же день [McCrae N. et al, 2006].

Ещё в самом начале внедрения в клиническую практику камфорной, а затем кардиазоловой и триазоловой судорожной терапии было отмечено, что перед началом судорог практически все больные успевают испытать

сильнейшее психомоторное возбуждение, сильнейший страх, тревогу, панические атаки, одышку, тахикардию, тошноту или головную боль, страх смерти или потери сознания. Этот эффект не являлся психологически обусловленным страхом перед потерей сознания и припадком, и был непосредственно связан с биохимическим возбуждающим действием камфоры, кардиазола или триазола на ЦНС пациента, поскольку он наблюдался с самого первого сеанса, когда больному ещё не было и не могло быть известно ни о сущности терапии, ни о вызываемых ею ощущениях [Fabing H.D., 1942; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Эти сильнейшие субъективно неприятные и пугающие ощущения, почти всегда возникавшие перед началом судорог, приводили к тому, что в последующем больные начинали сильно бояться сеансов судорожной терапии (особенно с применением камфоры, для которой период ожидания судорог был более длительным, чем для кардиазола), плакали, умоляли не подвергать их этому виду лечения, прятались от персонала, который должен был их вести на сеанс, под кроватями или в шкафах, проявляли агрессию к персоналу, категорически отказывались от лечения, а иногда даже совершали самоубийства, только чтобы их не подвергали этому виду лечения [Fabing H.D., 1942; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Пациенты описывали возникавшие при этом виде лечения ощущения по-разному, сравнивая их с «поражением электрическим током», «ударом по голове», «удушьем» или «чувством надвигающейся и неотвратимой смерти, беды, катастрофы». Это побудило одного исследователя в 1942 году попытаться применить химическую судорожную терапию на фоне предварительного введения барбитурового анестетика для общего наркоза (тиопентала), чтобы исключить или уменьшить эти неприятные ощущения или вызвать их амнезию (чтобы больной не помнил их). К сожалению, это оказалось весьма сложным делом, так как кардиазол является физиологическим антагонистом барбитуратов и наоборот, и на фоне барбитуровой анестезии приходилось значительно повышать дозу кардиазола. При этом судороги нередко либо не развивались (при недостаточной дозе кардиазола), либо же пациент успевал пробудиться от наркоза до развития судорог, и, таким образом, всё равно успевал испытать до развития судорог сильнейший страх, тревогу и панику [Fabing H.D., 1942; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Этот же автор в том же 1942 году попытался, для исключения или уменьшения мышечно-скелетных травм, модифицировать кардиазоловую судорожную терапию (по аналогии с тем, как это делалось при первых попытках модификации ЭСТ) при помощи применения первого из доступных миоре-

лаксантов (тубокурарина из кураре) [Fabing H.D., 1942]. Как мы уже описывали выше, при немодифицированной методике кардиазоловой судорожной терапии, так же как и при немодифицированной ЭСТ, во время судорог возникало сильное напряжение мышц. Это приводило к частому развитию мышечно-скелетных травм (растяжений и разрывов мышц, сухожилий и связок, вывихов и переломов, и особенно опасных переломов позвонков).

Особую актуальность проблеме мышечно-суставного травматизма психически больных при применении немодифицированных методик судорожной терапии придаёт то, что, как мы знаем сегодня, из-за гиперкортизолемии, гиперпролактинемии и повышенного уровня воспалительных цитокинов в крови при таких психических заболеваниях, как депрессия или шизофрения, повышен риск развития остеопороза и риск спонтанных переломов, даже в отсутствие судорожной терапии. Кроме того, многие психически больные и сегодня имеют явный или скрытый дефицит витамина D, кальция, магния, стронция, фосфора и фтора, необходимых для нормальной минерализации костей скелета и зубов. Это связано с такими факторами, как недостаточное воздействие солнечного света вследствие длительного пребывания в стационаре, недостаточная физическая активность, плохое питание. В то время, в связи с длительным пребыванием психически больных в закрытых отделениях стационаров из-за отсутствия эффективных методов лечения психических заболеваний, а также в связи с плохими условиями их содержания и питания, значимость этого фактора и распространённость среди них остеопороза, безусловно, была ещё выше, чем сейчас.

К началу 1940-х годов в медицине начали применять исторически первый миорелаксант (тубокурарин, действующий алкалоид кураре, нервно-паралитический яд из растения, используемого некоторыми амазонскими племенами). В частности, в небольших дозах в начале 1940-х годов тубокурарин использовали для расслабления мышц у детей со спастическими формами детского церебрального паралича. Но только в 1959 году появляются первые научные работы, в которых кардиазоловую судорожную терапию пытались сочетать с применением современного деполяризирующего миорелаксанта короткого действия – сукцинилхолина (листенона, дитилина) [Judah L.N., Murphree O.D., 1959].

Применение миорелаксантов позволило избежать скелетных травм или значительно снизить их риск при применении кардиазола, но породило новые проблемы: к неприятным ощущениям страха, одышки, сердцебиения, паники и тревоги от введения кардиазола добавлялись ощущения полного паралича, удушья, беспомощности и обездвиженности от применения

миорелаксанта. В то же время применение средств для общей анестезии, например, барбитуратов, для исключения или амнезирования этих неприятных ощущений сталкивалось с уже упоминавшейся нами проблемой взаимного антагонизма кардиазола и барбитуратов, из-за которого судороги либо не возникали вовсе, либо больной успевал проснуться до их начала и испытать неприятные ощущения: страх, тревогу, панику и одновременно удушье и обездвиженность [Judah L.N., Murphree O.D., 1959].

Отхимически индуцированных судорог к электросудорожной терапии

В 1936 году известный итальянский психиатр профессор Уго Черлетти, вместе со своим учеником Лючио Бини и немецким коллегой Лотаром Калиновски, посетили Вену, чтобы лично увидеть применение ИКТ М. Закелем [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016]. Там же им впервые довелось увидеть применение Л. Медуной кардиазоловой судорожной терапии. Уже тогда У. Черлетти был удивлён тем фактом, что Л. Медуне не пришла в голову мысль попытаться применить электрическую стимуляцию головного мозга для того, чтобы вызвать лечебный судорожный припадок, поскольку к этому времени уже было известно, что электрическим током тоже можно вызывать судорожные припадки, не носящие летального характера, у экспериментальных животных. Именно после визита в Австрию у У. Черлетти и родилась идея попытаться заменить метод кардиазоловой судорожной терапии – вызыванием лечебных судорог с помощью стимуляции головного мозга электрическим током [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Основанием для этой идеи У. Черлетти послужило наблюдение о том, что, как мы уже упоминали ранее, больные, подвергавшиеся воздействию кардиазоловой судорожной терапии, очень боялись этого метода лечения и предпринимали всяческие меры для того, чтобы их этим методом больше не лечили – от попыток убежать или спрятаться в шкафу или под кроватью, до агрессии к персоналу и даже суицидов [Fabing H.D., 1942; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016]. В то же время наблюдение У. Черлетти за тем, как на мясокомбинате, куда на экскурсию его пригласил владелец предприятия – отец невесты его ученика Л. Бини, животных оглушают электрическим током перед забоем, и это не вызывает у животного никакого страха, а приводит к почти мгновенной потере сознания и нередко к возникновению судорог, а также его собственные наблюдения (как до, так и после эпизода на мясокомбинате) за экспериментальными животными, подвергавшимися воздействию электрического тока для вызывания су-

дорог, навели его на мысль, что, возможно, вызывание лечебных судорог при помощи электрического тока окажется более безопасным, менее болезненным для больного и ассоциирующимся с меньшим страхом и ужасом, методом лечения [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Уже через несколько лет методика ЭСТ, зародившаяся в Риме, в Италии, благодаря У. Черлетти и Л. Бини, стала доминирующей методикой судорожной терапии. Она постепенно распространилась по всему миру и постепенно вытеснила собой кардиазоловую и триазоловую судорожную терапию, так же, как раньше кардиазол и триазол вытеснили применение камфоры [Gazdag G. et al, 2009].

Сравнительная эффективность химически индуцированных судорог и ЭСТ

Доказано, что клиническая эффективность химически индуцированных судорог, по статистике, сопоставима с клинической эффективностью ЭСТ [Fink M., 2014]. В то же время нередко отмечался лечебный эффект от применения химической (кардиазоловой или триазоловой) судорожной терапии, при документированной ранее у этого же больного неэффективности применения ЭСТ (резистентности к ней). Возможно, это связано с тем, что при применении химических судорожных агентов продолжительность судорог в среднем больше, а нарушения памяти в среднем гораздо менее выражены, чем при применении ЭСТ, или с тем фактом, что для кардиазоловой судорожной терапии тогдашние руководства рекомендовали более длительный курс (большее количество сеансов), чем для ЭСТ [Fink M., 2014].

Анализируя имеющиеся данные, Макс Финк в 2014 году сделал вывод, что ЭСТ со временем вытеснила химически индуцированные лечебные судороги (кардиазоловые, триазоловые и позднее флюротиловые) только из-за большего технического удобства использования ЭСТ, а не вследствие большей её эффективности, и даже не вследствие большей безопасности ЭСТ по сравнению с химически индуцированными судорогами. При применении одинаково модифицированных методик – с общей анестезией и с применением миорелаксантов, премедикацией и ИВЛ – безопасность обоих методов практически одинаково высока. А при применении оригинальных немодифицированных методик – безопасность обоих методов практически одинаково низка, в частности, в отношении таких осложнений, как мышечно-скелетные травмы или длительное апноэ. Как мы знаем сегодня, для эффективности судорожной терапии значение имеет степень вовлечения структур головного мозга в судорожную активность (степень

генерализации судорожного припадка), длительность и качество припадка, а не сам по себе метод вызывания судорог [Fink M., 2014].

Более того, химически индуцированные судорожные припадки имеют определённые потенциальные терапевтические преимущества перед ЭСТ. А именно, химический метод вызывания лечебных судорог позволяет избежать прямого воздействия электрического тока на головной мозг. Это позволяет обеспечить, при той же общей эффективности судорожной терапии, потенциально меньшее воздействие на память и когнитивные функции больных [Fink M., 2014].

В одном исследовании от 1943 года сравнивали 100 пациентов с шизофренией, которые получали ЭСТ, с такой же группой из 100 пациентов, получавших кардиазоловую (метразоловую) судорожную терапию. Авторы сделали вывод, что применение ЭСТ удобнее, безопаснее и эффективнее кардиазоловой (метразоловой) судорожной терапии, так как больные испытывают меньшее возбуждение, страх и тревогу перед сеансом, меньше боятся ЭСТ по сравнению с кардиазолом, реже отказываются от продолжения терапии. Кроме того, при применении ЭСТ не возникало необходимости в многократных инъекциях раздражающего стенки вен кардиазола, и соответственно не было риска развития флебитов, тромбозов и склерозирования периферических вен. Стоит, однако, отметить, что как ЭСТ, так и кардиазол применялись этими авторами по немодифицированной методике, то есть без применения премедикации, общей анестезии и введения миорелаксантов (что обязательно потребовало бы пункции вен, независимо от способа вызывания судорог) [Reznikoff L., 1943].

Процесс забвения

Ещё в середине и конце 1950-х годов кардиазоловая или триазоловая судорожная терапия, наряду с ЭСТ, упоминалась в научной литературе и рекомендовалась к использованию, особенно в случаях, резистентных к первым доступным тогда антипсихотикам – АП (хлорпромазину) или антидепрессантам – АД (ипрониазиду, имипрамину). Так, датированная серединой 1950-х годов статья в авторитетном британском журнале *The Lancet* рекомендовала кардиазоловую судорожную терапию к использованию у пациентов с шизофренией, резистентных к применению хлорпромазина (Ларгактила). Однако вскоре ЭСТ и применение первых АП и АД полностью вытеснили кардиазоловую или триазоловую судорожную терапию. Она была отнесена к истории медицины.

Несмотря на то, что после изобретения в 1938 году У. Черлетти и Л. Бини методики ЭСТ использование кардиазоловой или триазоловой

судорожной терапии стало быстро сокращаться, по крайней мере в первые 20 лет применение ЭСТ не вытеснило полностью кардиазоловую или триазоловую судорожную терапию. Во многих центрах обе процедуры продолжали практиковаться до конца 1950-х годов, нередко в комбинированном варианте (то есть больной получал сеансы и той, и другой терапии) [Bergios G.E., 1997]. Некоторые психоаналитически ориентированные авторы даже считали, что кардиазол потенциально эффективнее ЭСТ именно вследствие того, что от момента введения кардиазола до момента возникновения судорог больной испытывает сильный страх и тревогу. Они считали, что этот страх и тревога могут привести к некоему «очищению» и переосмыслению больным своего жизненного опыта.

Уже после того, как кардиазол вышел из употребления в качестве метода индукции судорог, он продолжал применяться в малых дозах для увеличения продолжительности судорожных припадков при ЭСТ, для снижения судорожного порога и повышения эффективности ЭСТ. Так, ещё в 1990 году патриарх ЭСТ Макс Финк описал такое применение кардиазола [Fink M., 1990]. Аналогичное описание методики потенцирования ЭСТ предварительным введением метразола (кардиазола) сделано в 1989 году на родине изобретателя метода кардиазоловой судорожной терапии, в Венгрии [Arato et al, 1989]. В настоящее время в таких целях обычно используют кофеин или эуфиллин, никетамид (кордиамин), так как они более доступны [Нельсон А.И., 2005; Быков Ю.В., 2013; Быков Ю.В. с соавт, 2013].

Несмотря на то, что методика кардиазоловой судорожной терапии была практически полностью вытеснена применением ЭСТ и ПФТ после конца 1950-х годов, сама по себе идея индукции лечебных судорог введением химических веществ продолжала иметь своих последователей. Так, на этом же принципе основывалась флуоротиловая судорожная терапия – судорожная терапия с помощью ингаляции анестетика флуоротила, который, наряду с вызыванием общей анестезии (потери сознания), резко снижает судорожный порог и вызывает судороги. Как оказалось, флуоротиловая судорожная терапия была более безопасной с точки зрения вызывания скелетных травм, чем немодифицированная ЭСТ и чем кардиазоловая судорожная терапия, и в ряде случаев оказывалась эффективной при неэффективности ЭСТ. Она применялась и упоминалась в руководствах в качестве альтернативы ЭСТ вплоть до 1960–1970-х годов [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2014]. К сожалению, из-за некоторых проблем, связанных с недостаточно эффективной в то время вентиляцией и опасениями персонала в связи с воздействием флуоротила на них, эта методика также отмерла. Однако сама по себе идея химической индукции судоро-

рог при помощи более безопасных терапевтических агентов продолжает оставаться привлекательной и сегодня [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2014].

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы, изобретённые Ласло Медуной химически индуцированные (камфорные, а позднее кардиазоловые или триазоловые) судороги были важной исторической вехой на пути к изобретению Уго Черлетти и Лючио Бини методики ЭСТ, а также важной вехой на пути к преодолению существовавшего до начала XX века терапевтического нигилизма в отношении перспектив лечения психических заболеваний вообще. В свою очередь, преодоление терапевтического нигилизма в отношении возможностей лечения психических заболеваний создало благоприятную атмосферу для дальнейших исследований в этом направлении и для зарождения психофармакотерапии.

Кроме того, как показывает опыт изучения флурутиловой судорожной терапии, идея химической индукции лечебных судорог с помощью более безопасных веществ не потеряла привлекательности и по сей день.

В этом году исполняется 80 лет со дня изобретения методики ЭСТ. Но, несмотря на свой почтенный возраст, ЭСТ и по сей день остаётся непревзойдённым абсолютным чемпионом эффективности при депрессиях. В нерезистентной популяции депрессивных больных её response rate при биполярном наложении электродов и дозе тока около 2,5 судорожного порога превышает 80%, а при дозе тока около 3,5 судорожного порога приближается к 90% (но с увеличением когнитивных побочных эффектов). У резистентных к АД больных с депрессиями ЭСТ даёт терапевтический эффект в 1/3–2/3 случаев, в зависимости от того, как определять резистентность. Ни один АД до настоящего времени не оказался способен побить этот рекорд эффективности.

Авторы выражают благодарность А.И. Нельсону за критические замечания по ходу подготовки публикации.

Список литературы

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Индоклон (флурутил) – историческая альтернатива электросудорожной терапии. Ретроспективный клинический анализ // *Дневник психиатра*. 2016;01:3–5.
2. Беккер Р.А., Быков Ю.В. История психиатрии: Юлиус Вагнер-Яурегг: две стороны нобелевской награды // *Дневник психиатра*. 2016; 04: 22–24.

3. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Профессор Уго Черлетти – отец современной электросудорожной терапии // *Дневник психиатра*. 2016;03:19–20.
4. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с.
5. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Ласло Медуна – родоначальник судорожной терапии в психиатрии (к 130-летию со дня рождения) // *Дневник психиатра*. 2016; 02: 26–28.
6. Быков Ю.В. К вопросу об истории применения длительного наркоза в психиатрии. Опубликовано на веб-сайте Российский психореаниматологический ресурс. <https://psychoreanimatology.org/>
7. Быков Ю.В. Манфред Закель – основоположник инсулинокоматозной терапии // *Дневник психиатра*. 2014;04:16-17.
8. Быков Ю.В. Электросудорожная терапия в практике анестезиолога. Научно-практическое пособие. М.: РИОР, Инфра-М, 2013.
9. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. 368 с.
10. Baran B, Bitter I, Ungvari GS et al. The beginning of modern psychiatric treatment in Europe: lessons from an early account of convulsive therapy // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:434–440.
11. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Gazdag G. The birth of convulsive therapy revisited: a reappraisal of LászlóMeduna’s first cohort of patients // *J Affect Disord*. 2012;136(3):1179–1182.
12. Bennett AE. Metrazol convulsive shock therapy in depressive psychoses // *Am J Med Sci* 1939; 98:695-701.
13. Berrios GE. The scientific origins of electroconvulsive therapy: a conceptual history // *Hist Psychiatry*. 1997;8(29 pt 1):105–119.
14. Cook LC. Cardiazol Convulsion Therapy in Schizophrenia // *Proc R Soc Med*. 1938;31(6): 567–577.
15. Cooper K, Fink M. The chemical induction of seizures in psychiatric therapy: were flurothyl (indoklon) and pentylenetetrazol (metrazol) abandoned prematurely? // *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):602–607.
16. Dhunjibhoy JE. Treatment of Schizophrenia by Inducing Epileptiform Shocks by the Drug Cardiazol: An Experimental Study of 42 Cases // *Ind Med Gaz*. 1938;73(6):321–326.
17. Fabing HD. Induction of Metrazol Convulsions with the Patient under Nitrous Oxide Anesthesia // *Neur Psych*. 1942;47(2):223–233.
18. Fink M. Induced seizures as psychiatric therapy: Ladislav Meduna’s contribution in modern neuroscience // *J ECT*. 2004;20:133–136.

19. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy // *Am J Psychiatry*. 1984;141(9):1034-41.
20. Fink M. The seizure, not electricity, is essential in convulsive therapy: the flurothyl experience // *J ECT*. 2014;30(2):91-93.
21. Fink M. The Use of Metrazol in the Treatment of Patients with Mental Diseases // *Convuls Ther*. 1990;6(4):287-298.
22. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS et al. LászlóMeduna's pilot studies with camphor inductions of seizures: the first 11 patients // *J ECT*. 2009; 25: 3-11.
23. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS, Baran B. Convulsive therapy turns 75 // *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):387-388.
24. Hayman M, Brody MW. Metrazol therapy in schizophrenia report of a fatal case with autopsy // *JAMA*. 1939;112(4):310-311.
25. Judah LN, Murphree OD. Metrazol convulsive therapy modified by succinylcholine // *J Nerv Ment Dis*. 1959;129:198-200.
26. Kennedy A. A critical review: the treatment of mental disorders by induced convulsions. 1940;3(1):49-82.
27. Mankad MV et al. *Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy*. American Psychiatric Publishing. Arlington, VA, 2010.
28. McCrae N. 'A violent thunderstorm': Cardiazol treatment in British mental hospitals // *Hist Psychiatry*. 2006;17(65 Pt 1):67-90.
29. Meduna L. *Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie [Convulsive Therapy in Schizophrenia]*. Carl Marhold,1937.
30. Meduna L. *Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie [Attempt at biological influencing of the course of schizophrenia]* // *Z Neur Psych* 1935; 152: 235—262.
31. Meduna LJ. 'Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie' (Halle: Carl Marhold), 1937.
32. Meduna LJ. 'Dysharmonism in in psychosis and its correction by shock' // *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1943. xcvi, 5-13.
33. Meduna LJ. 'General discussion of the cardiazol therapy' // *American Journal of Psychiatry*, 1938. xciv (Suppl.), 40-50.
34. Meduna LJ. The convulsive treatment // *J Clin Exp Psychopathol Quart Rev Psychiat Neurol* 1954; 15: 219-233.
35. Muller G. [Seizures in schizophrenic psychoses]. *Allg Z Psychiatr* 1930; 83: 242-261.
36. Read CF. Consequences of metrazol shock therapy. 1940; 97(3):667-676.
37. Redlich FC. Metrazol shock treatment // *Pharmacological and Biochemical Studies*. 1939; 1(96):193-04.

38. Reznikoff L. Comparison of metrazol convulsive therapy with electric shock in treatment of schizophrenia // *Arch Neurol And Psychiat*. 1943; 49(4): 587-593.
39. Whitaker R. *Mad in America: Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally Ill* (2002), pp. 91-96.

References

1. Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Dnevnik psikhiatra*. 2016;01:3-5.
2. Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Dnevnik psikhiatra*. 2016; 04: 22-24.
3. Bekker R.A., Bykov Yu.V. *Dnevnik psikhiatra*. 2016;03:19-20.
4. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M.K. *Depressii i rezistentnost'* [Depression and resistance]. M.: RIOR: INFRA-M., 2013. 374 p.
5. Bykov Yu.V., Bekker R.A. *Dnevnik psikhiatra*. 2016; 02: 26-28.
6. Bykov Yu.V. *K voprosu ob istorii primeneniya dlitel'nogo narkoza v psikhiiatrii* [On the history of the use of prolonged anesthesia in psychiatry]. <https://psichoreanimatology.org/> Dostup k stat'e proveren 16.02.2018.
7. Bykov Yu.V. *Dnevnik psikhiatra*. 2014;04:16-17.
8. Bykov Yu.V. *Elektrosudorozhnaya terapiya v praktike anesteziologa* [Electroconvulsive therapy in the practice of an anesthesiologist]. M.: RIOR, Infra-M, 2013.
9. Nel'son A.I. *Elektrosudorozhnaya terapiya v psikhiiatrii, narkologii i nevrologii* [Electroconvulsive therapy in psychiatry, narcology and neurology]. M: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2005. 368 p.
1. Baran B, Bitter I, Ungvari GS et al. The beginning of modern psychiatric treatment in Europe: lessons from an early account of convulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:434-440.
2. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Gazdag G. The birth of convulsive therapy revisited: a reappraisal of LászlóMeduna's first cohort of patients. *J Affect Disord*. 2012;136(3):1179-1182.
3. Bennett AE. Metrazol convulsive shock therapy in depressive psychoses. *Am J Med Sci* 1939; 98:695-701.
4. Berrios GE. The scientific origins of electroconvulsive therapy: a conceptual history. *Hist Psychiatry*. 1997;8(29 pt 1):105-119.
5. Cook LC. Cardiazol Convulsion Therapy in Schizophrenia. *Proc R Soc Med*. 1938;31(6): 567-577.
6. Cooper K, Fink M. The chemical induction of seizures in psychiatric therapy: were flurothyl (indoklon) and pentylenetetrazol (metrazol) abandoned prematurely? *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):602-607.
7. Dhunjibhoy JE. Treatment of Schizophrenia by Inducing Epileptiform Shocks by the Drug Cardiazol: An Experimental Study of 42 Cases. *Ind Med Gaz*. 1938;73(6):321-326.

8. Fabing HD. Induction of Metrazol Convulsions with the Patient under Nitrous Oxide Anesthesia. *Neur Psych.* 1942;47(2):223-233.
9. Fink M. Induced seizures as psychiatric therapy: Ladislav Meduna's contribution in modern neuroscience. *J ECT.* 2004;20:133-136.
10. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry.* 1984;141(9):1034-41.
11. Fink M. The seizure, not electricity, is essential in convulsive therapy: the flurothyl experience. *J ECT.* 2014;30(2):91-93.
12. Fink M. The Use of Metrazol in the Treatment of Patients with Mental Diseases. *Convuls Ther.* 1990;6(4):287-298.
13. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS et al. LászlóMeduna's pilot studies with camphor inductions of seizures: the first 11 patients. *J ECT.* 2009; 25: 3-11.
14. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS, Baran B. Convulsive therapy turns 75. *Br J Psychiatry.* 2009;194(5):387-388.
15. Hayman M, Brody MW. Metrazol therapy in schizophrenia report of a fatal case with autopsy *JAMA.* 1939;112(4):310-311.
16. Judah LN, Murphree OD. Metrazol convulsive therapy modified by succinylcholine. *J Nerv Ment Dis.* 1959;129:198-200.
17. Kennedy A. A critical review: the treatment of mental disorders by induced convulsions. 1940;3(1):49-82.
18. Mankad MV et al. Clinical Manual of Electroconvulsive Therapy. American Psychiatric Publishing. Arlington, VA, 2010.
19. McCrae N. 'A violent thunderstorm': Cardiazol treatment in British mental hospitals. *Hist Psychiatry.* 2006;17(65 Pt 1):67-90.
20. Meduna L. *Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie* [Convulsive Therapy in Schizophrenia]. Carl Marhold, 1937.
21. Meduna L. *Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie* [Attempt at biological influencing of the course of schizophrenia]. *Z Neur Psych* 1935; 152: 235-262.
22. Meduna LJ. 'Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie' (Halle: Carl Marhold), 1937.
23. Meduna LJ. 'Dysharmonism in in psychosis and its correction by shock'. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1943. xcvi, 5-13.
24. Meduna LJ. 'General discussion of the cardiazol therapy'. *American Journal of Psychiatry,* 1938. xciv (Suppl.), 40-50.
25. Meduna LJ. The convulsive treatment. *J Clin Exp Psychopathol Quart Rev Psychiatr Neurol* 1954; 15: 219-233.
26. Muller G. [Seizures in schizophrenic psychoses]. *Allg Z Psychiatr* 1930; 83: 242-261.

27. Read CF. Consequences of metrazol shock therapy. 1940; 97(3):667—676.
28. Redlich FC. Metrazol shock treatment. *Pharmacological And Biochemical Studies*. 1939; 1(96):193-204.
29. Reznikoff L. Comparison of metrazol convulsive therapy with electric shock in treatment of schizophrenia. *Arch Neurol And Psychiat*. 1943; 49(4): 587—593.
30. Whitaker R. Mad in America: Bad Science, Bad Medicine, and the Enduring Mistreatment of the Mentally Ill (2002), pp. 91-96.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи

*Ставропольский Государственный Медицинский Университет
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Ставропольский край, Российская Федерация
yubykov@gmail.com*

Беккер Роман Александрович, магистр в области компьютерных наук, исследователь в области психофармакотерапии
*Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
а/я 653, Беер-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bykov Yuriy Vitalevich, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care
*Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823
ResearcherID: K-1888-2016*

Bekker Roman Aleksandrovich, M.Sc., Researcher
*Ben-Gurion University of the Negev
P.O.B. 653, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405
ResearcherID: J-7724-2016*

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-178-188

УДК 616-008.6:616-008.9:616-092

ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У НАСЕЛЕНИЯ ХАКАСИЯ

Берсенёва О.А., Агеева Е.С.

Цель. *Оценить вклад эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом.*

Материалы и методы. *Обследовано 183 пациента в возрасте от 25 до 65 лет, которые были рандомизированы на 2 группы. В первую группу вошли 60 практически здоровых лиц, во вторую группу – 123 пациента с метаболическим синдромом.*

Метаболический синдром диагностировали по критериям ВНОК (2009). Критериями исключения из исследования являлись: тяжелые соматические, онкологические, гематологические, психические заболевания.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «StatPlus».

Результаты. *Выявлена эндотелиальная дисфункция, различия биохимических показателей, характеризующих компоненты метаболического синдрома (нарушения углеводного и липидного обмена), особенности антропометрических показателей у хакасов и европеоидов. Новым является оценка количества циркулирующих эндотелиоцитов периферической крови.*

Заключение. *Таким образом, эндотелиальная дисфункция является важным механизмом в патогенезе, формирующим межкомпонентные взаимосвязи и особенности метаболического синдрома у хакасов и европеоидов*

Ключевые слова: *метаболический синдром; эндотелиальная дисфункция; инсулинорезистентность; дислипидемия; артериальная гипертензия; гипергликемия.*

THE ANALYSIS OF CIRCULATING ENDOTHELIOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME FROM KHAKASSIA

Bersenyeva O.A., Ageeva E.S.

Background: *The role of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome was investigated.*

Materials and methods: *The study involved 183 patients aged 25 to 65 who which consist of 2 groups. The first group included 60 healthy subjects, in the second group – 123 patients with metabolic syndrome.*

Diagnosis of metabolic syndrome performed by recommendation ASSC (2008). The exclusion criteria from study was heavy somatic, oncological, hematological and mental diseases. Statistical analysis was performed using the application package StatPlus.

Results: *the endothelial dysfunction, differences of biochemical analysis was observed in all groups of patient with metabolic syndrome. So differences were established in carbohydrate and lipid metabolism. The features anthropometric indicators were identified at study of Khakas's and Europeoid's patients. New data was the amount circulation of endothelial cells in peripheral blood.*

Conclusion: *thus, endothelial dysfunction is important mechanism of pathogenesis. It is forming inter component relationship and features of metabolic syndrome genesis from Khakas's and Europeoid's patients.*

Keywords: *metabolic syndrome; endothelial dysfunction; insulin resistance; dyslipidemia; arterial hypertension; hyperglycemia.*

Метаболический синдром – собирательное понятие, объединяющее группу патологических состояний, проявляющихся метаболическими, гормональными и клиническими проявлениями, в основе которых инсулинорезистентность [1, с. 32–37; 2, с. 1–10]. При этом наиболее часто инсулинорезистентность встречается в виде ассоциированной патологии с алиментарным ожирением, заболеваниями сердечнососудистой системы (ССЗ), артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, патогенетически связанных с эндотелиальной дисфункцией [3, с. 14–22; 4, с. 5–12].

Учитывая механизмы, приводящие к развитию инсулинорезистентности, мы предположили, что метаболический синдром сопровождается системной необратимой реакцией внутреннего клеточного пласта крове-

носных сосудов различного калибра, которая приводит к его десквамации, с последующей циркуляцией в кровотоке.

Существует мнение, что содержание десквамированных эндотелиальных клеток в периферической крови отражает степень повреждения сосудов, что было подтверждено более высоким значением данного показателя у больных сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, с цереброваскулярными заболеваниями [5, с. 50–52; 6, с. 578–587; 7, с. 1100–1105]. Число эндотелиоцитов прямо коррелирует с показателем эндотелиальной дисфункции – фактором Виллебранда, указывая на диагностическую ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови [8, с. 9–11].

В связи с этим большой интерес представляет изучение эндотелиальной дисфункции у населения Республики Хакасия с метаболическим синдромом.

Цель исследования

Оценить вклад эндотелиальной дисфункции в патогенез метаболических нарушений у населения Республики Хакасия.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач на базе ГБУЗ РКБ им. Г.Я. Ремизовской обследовано 183 пациента с МС возрасте от 25 до 65 лет. Средний возраст пациентов составил 50 (42–54) лет. Возраст обследованных в контрольной группе – 43 (36–47) лет. Для изучения явления этнического полиморфизма всех обследуемых разделили на 2 группы пришлого и коренного населения Республики Хакасия. К коренному населению относили хакасов, а к пришлому – европеоидов, проживающих на территории Республики Хакасия. В качестве контрольной группы использовали результаты исследования 60 условно здоровых добровольцев. Метаболический синдром диагностировали по критериям ВНОК (2009). Критериями исключения из исследования являлись: наличие тяжелых соматических, онкологических, гематологических, эндогенных психических заболеваний; отсутствие согласия принимать участие в исследовании.

Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное исследование: определялись антропометрические показатели, биохимический анализ крови, который включал определение уровней общего холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), уровня гликемии натощак, с-пептида, индекса инсулинорезистентности, уровня СРБ.

Количественная оценка циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови производилась по методу J. Hladovec [9, с. 1033–1036].

Эндотелиоциты подсчитывались в камере Горяева (рис. 1). От одного пациента обсчитывалось 10 проб по 10 мкл обогащенной клетками плазмы. Суммируя данные каждой из 10 проб, получали количество циркулирующих эндотелиальных клеток в 100 мкл обогащенной клетками плазмы. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток выражалось в 10^5 кл./л. У здоровых доноров количество циркулирующих эндотелиоцитов равно $1-3 \times 10^5$ кл./л, при 1 степени эндотелиальной дисфункции – $4-6 \times 10^5$ кл./л, при 2 степени – $7-12 \times 10^5$ кл./л, при 3 степени – $13-18 \times 10^5$ кл./л, при 4 степени – $19-25 \times 10^5$ кл./л, при критической эндотелиальной дисфункции с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – более 25×10^5 кл./л [10, с. 5].



Рис. 1. Микрофотография десквамированной эндотелиальной клетки в периферической крови камере Горяева. Окраска метиленовым синим (1% водный раствор), ув $\times 400$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «StatPlus». Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что все данные имели распределения, отличные от нормального, вычисления средних значений представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентилей). При анализе различий значений был использован критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проверки наличия взаимосвязей между полученными данными в исследуемых группах использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ведущим клиническим признаком метаболического синдрома у хаскасов и европеоидов является абдоминальное ожирение. Однако выраженность ожирения в исследуемых группах имеет отличия. Европеоиды с метаболическим синдромом имеют более высокие показатели индекса мас-

сы тела, чем хакасы: 31,9 [29,7–34,2] против 30,1 [28,2–32,6] кг/м², $p < 0,001$. У европеоидов с метаболическим синдромом, по сравнению с хакасами, увеличивается масса жировой ткани 23,66 [20,0–28,7] против 26,2 [21,6–31,0] кг, $p < 0,001$, объем общей жировой ткани 25,6 [21,7–31,1] против 28,4 [23,4–33,6] л, $p < 0,001$, объем подкожной жировой ткани 17,15 [13,5–21,8] против 20,76 [15,626,7] л, $p < 0,001$, в то время как у хакасов преобладает объем висцеральной жировой ткани 8,9 [7,5–9,6] против 7,5 [4,5–9,6] л, $p \geq 0,05$.

Увеличение массы жировой ткани при ожирении сопровождается ее инфильтрацией макрофагами, повышением вторичной продукции хемотактрактанта моноцитов-1 (MCP-1) и провоспалительных цитокинов, инфильтрацией преадипоцитами и эндотелиальными клетками. При этом нарушается регуляция баланса между сосудистыми факторами, особенно между эндогенной продукцией оксида азота (NO) и системой эндотелинов, что в свою очередь сопровождается изменениями инсулинстимулированной эндотелий зависимой вазодилатации [11, с. 36–40; 12, с. 44–48].

Показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с МС были статистически значимо выше, чем в группе контроля, как среди пришлого населения, так и среди коренного населения. Европеоиды с метаболическим синдромом имеют более высокие показатели глюкозы, чем хакасы: 6,12 [4,81–9,2] против 9,3 [6,65–12,7] ммоль/л, $p < 0,05$. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С и процессы перекисного окисления липидов, увеличивая проницаемость сосудистых клеток для белков, угнетается сосудорасширяющая функция эндотелия и нарушается эндотелий зависимая релаксация сосудов [13, с. 1319–1331; 14, с. 1113]. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении гликозилированного гемоглобина. Европеоиды с метаболическим синдромом имели более высокие показатели гликозилированного гемоглобина, в сравнении с хакасами: 5,4 [4,7–9,4] против 8,3 [6,6–9,6] %, $p < 0,05$. Наряду с этим хакасы с метаболическим синдромом имели более высокие показатели С-пептида по сравнению с европеоидами: 2,2 [1,4–3,1] против 0,23 [0,19–0,34] нг/мл, $p < 0,001$. Возможно, этот факт является отражением особенностей патогенеза метаболического синдрома который реализуется в виде популяционного диморфизма среди жителей Республики Хакасия.

У европеоидов с метаболическим синдромом уровень триглицеридов был выше, чем в группе контроля 2,25 [1,7–3,07] против 1,32 [0,9–1,5] ммоль/л, $p < 0,05$. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе хакасов с метаболическим синдромом 1,82 [0,87–2,40] против 1,07 [0,6–1,41] ммоль/л, $p < 0,05$. Уровень липопротеидов низкой плотности у хакасов с МС был выше, чем в группе контроля 3,13 [2,59–3,8] против 2,78 [2,39–

3,05] ммоль/л, $p < 0,001$. Уровень липопротеидов высокой плотности у хакасов с метаболическим синдромом был ниже, чем в группе контроля 1,2 [0,97–1,4] против 1,3 [1,12–1,4] ммоль/л, $p \geq 0,05$. Индекс атерогенности у хакасов с метаболическим синдромом был выше, чем в группе контроля 3,34 [2,62–4,78] против 2,98 [2,61–3,36] $p < 0,05$. Статистически значимых межпопуляционных различий в отношении параметров липидного обмена не обнаружено. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, повышает проницаемость эндотелия, снижает эндотелий зависимую релаксацию сосудов, способствует прогрессированию атерогенеза [15, с. 82–88].

Известно, что возрастание содержания СРБ в плазме сопровождается нарушением функции эндотелия посредством способности белка острой фазы воспаления активировать продукцию эндотелиоцитами эндотелина-1 и ИЛ-6 [16, с. 71–73; 17, с. 24–35]. В нашем исследовании концентрация СРБ у европеоидов с МС составила 19,5 [6,5–25,5] мг/дл, что было выше аналогичного показателя у здоровых доноров – 1,9 [1,1–3,3] мг/дл, различия носили статистически значимый характер ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и у хакасов с метаболическим синдромом: концентрация СРБ у хакасов с МС составила 4,5 [1,1–10] мг/дл, что было статистически значимо выше аналогичного показателя у здоровых доноров – 1,5 [1–4,9] мг/дл, $p < 0,001$. При выявлении межпопуляционных различий, было показано, что у европеоидов при МС содержание СРБ было статистически значимо выше, чем в группе хакасов, статистических различий у хакасов и европеоидов в группе здоровых доноров не было. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении в группе больных МС маркера воспалительной реакции как системного, так и локального воспаления, который может определять степень эндотелиальной дисфункции, изменяя состояние эластических свойств сосудистой стенки.

Количество десквамированных эндотелиоцитов периферической крови у европеоидов с метаболическим синдромом составило 7,0 [7,0–12,0] $\times 10^5$ кл./л, что было статистически значимо выше в сравнении с группой здоровых доноров 4,0 [4,0–5,0] $\times 10^5$ кл./л, ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась и у хакасов с метаболическим синдромом. Количество десквамированных эндотелиоцитов периферической крови у хакасов с МС составило 8,0 [5,0–13,0] $\times 10^5$ кл./л, что было статистически значимо выше в сравнении с группой здоровых 4,0 [3–5] $\times 10^5$ кл./л, ($p < 0,001$). При выявлении межпопуляционных различий показано что статистически значимых различий по количеству десквамированных эндотелиоцитов периферической крови между хакасами и европеоидами

как среди лиц с метаболическим синдромом, так и в группе здоровых доноров выявлено не было ($p > 0,05$). Усиленное отслоение эндотелиоцитов от базальной мембраны во всех исследуемых группах больных с метаболическим синдромом может являться свидетельством их значительного повреждения и свидетельствовать о выраженности эндотелиальной дисфункции. В ходе исследования эндотелиальной дисфункции у пациентов с МС коренного и пришлого населения РХ можно сказать о формировании при данной патологии множественных порочных кругов, среди которых эндотелиальная дисфункция играла центральную роль в реализации патогенеза метаболического синдрома и ассоциированных с ним клинических состояний. Аналогичные закономерности были показаны и в работах многих исследователей [18, с. 134–142; 19, с. 38–53; 20, с. 125–128].

Заключение

Таким образом, выявленная нами эндотелиальная дисфункция является интегративным процессом и отражает взаимосвязь компонентов метаболического синдрома, как у коренного, так и у пришлого населения Республики Хакасии. Однако механизмы развития эндотелиальной дисфункции отличались у хакасов и европеоидов.

Список литературы

1. Азимова М.Н., Бахшалиев А.Б., Кахраманова С.М. Влияние моксонидина и комбинации моксонидина с ивабрадином на параметры инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // Казанский мед. журнал. 2015. №1. С. 32–37.
2. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training // Comprehensive Physiology, 2013, vol. 3, №1, pp.1-58. doi:10.1002/cphy.c110062.
3. Булаева Н. И., Голухова Е. З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии // Креативная кардиология. 2013. №1. С. 14–22.
4. Muniyappa R., Sowers J.R. Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction // Reviews in endocrine & metabolic disorders, 2013, vol. 14, №1, pp. 5-12. doi:10.1007/s11154-012-9229-1.
5. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 1. С. 50–52.
6. Schmidt D.E., Manca M., Hoefler I.E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome // Trends in Cardiovascular Medicine, 2015, vol. 25. № 7. P. 578.

7. Lampka M. et al. Circulating endothelial cells in coronary artery disease // *Kardiologia polska*, 2010, vol. 68. № 10, pp. 1100–1105.
8. Цвингер С.М., Говорин А.В., Алексенко Е.Ю. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009. №3. С. 9–11.
9. Hladovec J. et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris // *Klinische Wochenschrift*. 1978. vol. 56. № 20, pp. 1033–1036.
10. Инжутова А.И. Способ оценки эффективности сосудистой терапии по выраженности эндотелиальной дисфункции / Свидетельство о государственной регистрации, рег. №2455641 от 10.07.2012. М.: Роспатент, 2012.
11. Постникова Е.В., Смирнов И.Е., Маслова О.И. и др. Клинико-патогенетическое значение эндотелиальной дисфункции в формировании ожирения у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2013. №5. С. 36–40.
12. Ливзан М.А., Колбина М.В., Матошина И.В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме // *Дневник казанской медицинской школы*. 2014. №. 4. С. 44–48.
13. Geraldes P., King G.L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications // *Circ. Res.* 2010; vol. 106, pp. 1319–1331.
14. Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Шулькина С.Г. и др. Исследование функции эндотелия с помощью холодовой пробы у пациентов с метаболическим синдромом // *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 6. С. 1113.
15. Линдина М.Л., Шишкин А.Н., Воловникова В.А. Особенности внутрипочечной гемодинамики у пациентов с метаболическим синдромом // *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 4. С. 82–88.
16. Милютина О.В., Чичерина Е.Н. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий // *Российский Кардиологический Журнал*. 2011. Т. 87, №.1. С. 71–73.
17. Сушкина И.Ф. Оценка функционального состояния эндотелия, факторов иммунного ответа и качества жизни у больных с острым коронарным синдромом и нарушением углеводного обмена: дис. ... канд. мед наук: 14.01.04. Ростов на Дону, 2015. 184 с.
18. Бекезин В.В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, их вклад в развитие метаболического синдрома у детей и подростков // *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, №. 23. С. 134–142.
19. Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders // *Postgrad. Med.* 2014. Vol. 126, №2, pp. 38–53.
20. Коваленко Л.В., Белова Е.А. Васкулоэндотелиальный фактор роста и десквамированные эндотелиальные клетки у пациентов с ожирением // *Вестник НовГУ*. 2014. №78. С. 125–128.

References

1. Azimova M.N., Bakhshaliev A.B., Kakhramanova S.M. Vliyanie moksonidina i kombinatsii moksonidina s ivabradinom na parametry insulinorezistentnosti u patsientov s metabolicheskim sindromom [Effects of Moxonidine and Combination of Moxonidine and Ivabradine on Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2015. № 1, pp. 32–37.
2. Roberts C.K., Hevener A.L., Barnard R.J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *Comprehensive Physiology*, 2013, vol. 3, №1, pp.1-58. doi:10.1002/cphy.c110062.
3. Bulajeva NI, Golukhova EZ. Endotelial'naya disfunktsiya i oksidativnyy stress: rol' v razvitiy kardiovaskulyarnoy patologii [Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in development of cardiovascular pathology]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative cardiology]. 2013. № 1, pp. 14–22.
4. Muniyappa R., Sowers J.R. Role of Insulin Resistance in Endothelial Dysfunction. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 2013, vol. 14, №1, pp. 5–12. doi:10.1007/s11154-012-9229-1.
5. Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D. et al. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya deskvamirovannykh endotelial'nykh kletok v krovi [Diagnostic value of detection of desquamated endothelial cells in blood]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2001. № 1, pp. 50–52.
6. Schmidt D.E., Manca M., Hoefler I.E. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2015, vol. 25. № 7, pp. 578.
7. Lampka M., et al. Circulating endothelial cells in coronary artery disease. *Kardiologia polska*, 2010, vol. 68. № 10, pp. 1100–1105.
8. Tsvinger S.M., Govorin A.V., Aleksenko E.Yu. et al. Markery endotelial'noy disfunktsii pri osteoartroze [The markers of endothelial dysfunction in patients with osteoarthritis]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far eastern medical journal]. 2009. № 3, pp. 9–11.
9. Hladovec J. et al. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klinische Wochenschrift*. 1978. vol. 56. № 20, pp. 1033–1036.
10. Inzhutova A.I. Sposob otsenki effektivnosti sosudistoy terapii po vyrazhenosti endotelial'noy disfunktsii [The method for evaluating the effectiveness of vascular therapy in expressing endothelial dysfunction]. M.: Rospatent, 2012.
11. Postnikova E.V., Smirnov I.E., Maslova O.I. et al. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie endotelial'noy disfunktsii v formirovaniy ozhireniya u detey [Clinical and pathogenetic significance of endothelial dysfunction in the formation

- of obesity in children]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* [Russian Pediatric Journal]. 2013. № 5, pp. 36–40.
12. Livzan M.A., Kolbina M.V., Matoshina I.V. et al. Gormony zhirovoy tkani i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni pri metabolicheskom sindrome [Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome]. *Dnevnik kazanskoj meditsinskoj shkoly* [Diary of the Kazan medical school]. 2014. № 4, pp. 44–48.
 13. Geraldes P., King G.L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ. Res.* 2010; vol. 106, pp. 1319–1331.
 14. Smirnova E.N., Loran E.A., Shul'kina S.G. et al. Issledovanie funktsii endoteliiya s pomoshch'yu kholodovoy proby u patsientov s metabolicheskim sindromom [The study of endothelial function via cold test in patients with metabolic syndrome]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2014. № 6, pp. 11–13.
 15. Lindina M.L., Shishkin A.N., Volovnikova V.A. Osobennosti vnutripochechnoy gemodinamiki u patsientov s metabolicheskim sindromom [Features of renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2015. vol 19, № 4, pp. 82–88.
 16. Milyutina O.V., Chicherina E.N. Prognosticheskaya rol' S-reaktivnogo belka v razvitiy riska kardial'nykh sobyitiy. [Prognostic role of C-reactive protein in the development of risk of cardiac events]. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2011. vol 87, № 1, pp. 71–73.
 17. Sushkina I.F. *Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya endoteliiya, faktorov immunnogo otveta i kachestva zhizni u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom i narusheniem uglevodnogo obmena* [Evaluation of the functional state of the endothelium, immune response factors and quality of life in patients with acute coronary syndrome and violation of carbohydrate metabolism]. Rostov na Donu, 2015. 184 pp.
 18. Bekezin V.V. Insulinorezistentnost' i endotelial'naya disfunktsiya, ikh vklad v razvitiye metabolicheskogo sindroma u detey i podrostkov [Insulin resistance and endothelial dysfunction. Contribution to the development of metabolic syndrome in children and adolescents]. *Vladikavkazskii mediko-biologicheskii vestnik* [Vladikavkaz medical-biological bulletin.]. 2012. Vol. 15, №23, pp. 134–142.
 19. Polovina M.M., Potpara T.S. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad. Med.* 2014. Vol. 126, №2, pp. 38–53.
 20. Kovalenko L.V., Belova E.A. Vaskuloendotelial'nyy faktor rosta i deskvamirovannyye endotelial'nyye kletki u patsientov s ozhireniem [The vascular endothelial growth factor and the desquamated endothelial cells in patients with obesity]. *Vestnik NovGU* [Bulletin of NovSU]. 2014. № 78, pp. 125–128.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Берсенёва Ольга Александровна, преподаватель кафедры фундаментальной медицины и гигиены

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова».

ул. Ленина, 90, Республика Хакасия, г. Абакан, 655000, Российская Федерация

mylanya2010@yandex.ru

Агеева Елизавета Сергеевна, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины и гигиены

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова».

ул. Ленина, 90, Республика Хакасия, г. Абакан, 655000, Российская Федерация

ageevaeliz@rambler.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Berseneva Olga Alexandrovna, Teacher of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene

Katanov Khakass State University

90, Lenin Str., Republic of Khakassia, Abakan, 655000, Russian Federation

mylanya2010@yandex.ru

SPIN-code: 7310-0675

ORCID: 0000-0001-5622-2364

ResearcherID: C-6356-2018

Ageeva Elizaveta Sergeevna, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene

Katanov Khakass State University

90, Lenin Str., Republic of Khakassia, Abakan, 655000, Russian Federation

ageevaeliz@rambler.ru

SPIN-code: 9958-7298

ORCID: 0000-0003-3770-2965

ResearcherID: Q-4704-2016

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-189-203

УДК 616.1-056.257(571.1/5).

ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ ХАКАСИЯ

Берсенёва О.А., Агеева Е.С.

Цель исследования – определить пороговые значения окружности талии для идентификации метаболического синдрома среди населения Республики Хакасия.

Материал и методы. Обследовано 300 пациентов с метаболическим синдромом (50 (42–54) лет). Группу контроля составили 100 здоровых доноров (43 (36–47) лет). Обследованные были представлены 2 группами – хакасами и европеоидами, проживающими в Республике Хакасия.

Включение пациентов в исследование осуществлялось с учетом критериев метаболического синдрома JIS (2009). Оценивали антропометрические показатели, артериальное давление, уровни холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, гликемии натощак. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета «BioStat».

Результаты. В ходе исследования получены результаты порогового значения окружности талии для идентификации метаболического синдрома. Для определения метаболического синдрома у женщин хакасок точка разделения Cut-off составила 74 см ($Se - 98,8\%$, $Sp - 93,75\%$), площадь под кривой AUC – 0,99, у женщин-европеоидок – 84 см ($Se - 100\%$, $Sp - 100\%$), площадь под кривой AUC – 0,97. Пороговое значение окружности талии для мужчин хакасов с метаболическим синдромом составило 92 см ($Se - 100\%$, $Sp - 100\%$), площадь под кривой AUC – 1,0, у мужчин-европеоидов – 96 см ($Se - 100\%$, $Sp - 100\%$), площадь под кривой AUC – 0,99.

Заключение. Таким образом, у пациентов с компонентами метаболического синдрома были определены пороговые значения окружности талии для идентификации метаболического синдрома. Полученные результаты свидетельствуют о наличии этнических различий в патогенезе метаболических нарушений у мужчин и женщин Республики Хакасия.

Ключевые слова: *метаболический синдром; пороговые значения окружности талии, абдоминальное ожирение.*

THE CUT-OFF POINTS OF WAIST CIRCUMFERENCE FOR DETERMINATION OF RISK OF METABOLIC SYNDROME AMONG MALES AND FEMALES IN REPUBLIC OF KHAKASSIA

Bersenyeva O.A., Ageeva E.S.

Background. *The aim of this study was to determine the cut-off points of waist circumference for identification of metabolic syndrome among populations by the Republic of Khakassia.*

Materials and methods. *300 patients with metabolic syndrome (aged 50 (42–54) years) were investigated. The control group was of 100 healthy donors (43 (36–47) years). All participants were presented by 2 groups – populations of Khakas and Caucasian has been lived in the Republic of Khakassia.*

The patients who had components of metabolic syndrome by recommendation JIS (2009) were included to research. In the study were evaluated anthropometric characteristics, blood pressure, cholesterine, cholesterol, high-density and low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and glucose levels. Statistical analysis was performed using the application package «BioStat».

Results: *Our analysis revealed that cut-off values of waist circumference for identification of metabolic syndrome in females Khakas with metabolic syndrome consist of cut-off values of 74 cm (Se – 98,8%, Sp – 93,75%), area under the curve AUC – 0,99, in females Caucasian - 84 cm (Se – 100%, Sp – 100%), area under the curve AUC – 0,97. Cut-off values of cut-off values of waist circumference in males Khakas with metabolic syndrome consist of 92 cm (Se – 100%, Sp – 100%), area under the curve AUC – 1,0, in males Caucasian – 96 cm (Se – 100%, Sp – 100%), area under the curve AUC – 0,99.*

Conclusion: *thus, from patients with components of metabolic syndrome have been determined cut-off values of waist circumference for identification of metabolic syndrome. The findings showed are ethnic features of pathogenesis of metabolic disorders from males and females in Republic of Khakassia.*

Keywords: *metabolic syndrome; cut-off values of waist circumference, abdomen obesity.*

Метаболический синдром представляет собой комплекс обменных нарушений (абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия атерогенного профиля, в частности гипертриглицеридемия и снижение уровня ХС ЛПВП, нарушения углеводного обмена от НТГ до СД 2 типа и др.), этиопатогенетически связанных между собой и ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклеротических сердечнососудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа [1, с. 109–115; 2, с. 55–65; 3, с. 1050–1067; 4, С. 25; 5, с. 1–7].

В Декларации IDF (2005), в консенсусе по метаболическому синдрому IIS (2009) определена актуальность исследований по изучению особенностей МС в различных этнических группах с целью дополнения и уточнения критериев метаболического синдрома [6, с. е 0148976; 7, с. 429].

Ряд исследований отмечает наличие этнических особенностей не только в распространенности МС, но и его отдельных компонентов так в США доминирующим компонентом служит ожирение, в Европе – атерогенная дислипидемия, а в афро-американских странах – АГ [8, с. 15–33; 9, с. 34–42; 10, с. 2014].

Для азиатской популяции в отличие от европейской, характерно наличие ИР при меньших показателях ИМТ и ОТ [11, с. 1; 12, с. 154–166].

В связи с этим можно предположить, что для диагностики метаболического синдрома в каждой популяции необходимо использовать свои критерии с учетом региональных особенностей. Между тем, Республика Хакасия отличается многонациональным составом населения, что вызывает большой интерес в плане изучения метаболического синдрома и его компонентов.

Цель исследования – определить пороговые значения окружности талии для идентификации метаболического синдрома у населения Республики Хакасия.

Материалы и методы

Исследование проведено у 200 женщин и 100 мужчин с метаболическим синдромом, из них европеоидов – 150 чел., хакасов – 150 чел., находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ РХ «РКБ им. Г.Я. Ремизовской». Средний возраст пациентов с метаболическим синдромом составил 50 (42–54) лет. Контрольную группу составили здоровые доноры из них 50 европеоидов и 50 хакасов (50 женщин и 50 мужчин). Возраст обследованных в контрольной группе – 43 (36–47) лет. Все обследован-

ные – коренные (хакасы или монголоиды) и пришлые жители Республики Хакасия (русские или европеоиды).

Включение пациентов в исследование осуществлялось с учетом критериев метаболического синдрома IIS (2009) для различных этнических групп, которые включают три и более любых из пяти компонентов: абдоминальное ожирение – для азиатской группы при $OT \geq 90$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин, абдоминальное ожирение – для европеоидной группы при $OT \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин; уровень систолического артериального давления ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 85 мм рт. ст. или терапия артериальной гипертонии; уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или терапия дислипидемии; уровень липопротеинов высокой плотности у женщин $< 1,3$ ммоль/л, у мужчин $< 1,0$ ммоль/л или терапия дислипидемии; уровень гликемии натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или сахароснижающая терапия [13, с. 1640–1645].

Критериями исключения из исследования являлись: наличие тяжелых соматических, онкологических, гематологических, эндогенных психических заболеваний; отсутствие согласия принимать участие в исследовании.

Всем больным проведено комплексное клиничко-лабораторное исследование: определялись антропометрические показатели, проводился биохимический анализ крови, который включал определение уровней общего холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), уровня гликемии натощак.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «BioStat». Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что все данные имели распределения, отличные от нормального, вычисления средних значений представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 и Q75). При анализе различий значений был использован критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для идентификации наличия/отсутствия метаболического синдрома показатели компонентов метаболического синдрома определялись с помощью ROC-модели – расчет оптимального (порогового) значения окружности талии. Критерием выбора порога отсечения взято требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели: $Cut-off = \max (Se + Sp)$, где Se – чувствительность, Sp – специфичность.

Результаты и обсуждения

По дефинициям IDF (2005), распространенность МС в общей популяции составляет 51,9%, у коренных (43%) ниже, чем у некоренных – 66,2%, $p < 0,001$. По дефинициям JIS (2009), распространенность МС в общей популяции составляет 55%, у коренных – 56%, что достоверно ниже, чем в некоренной популяции – 63%. Таким образом, распространенность МС среди хакасов с применением критериев JIS у хакасов увеличилась на 15%. Назначение абдоминального ожирения как важного, а не необязательного компонента для диагностики МС не позволяет идентифицировать долю людей с метаболическим синдромом.

Европеоиды с метаболическим синдромом имеют более высокие показатели индекса массы тела, чем хакасы: 31,9 (29,7–34,2) против 30,1 (28,2–32,6) кг/м², $p < 0,001$. В результате исследования антропометрических показателей было выявлено, что у европеоидов ОТ составил 109,0 (92,5–119,0) см, что было статистически значимо выше, по сравнению с ОТ у хакасов (99,0 (92,0–102,0) см, $p = 0,017$). Такая же тенденция отмечалась и для показателя ОБ: у европеоидов – 107,0 (99,5–116,0) см, у хакасов – 102,0 (98,0–104,0) см. Хотя различия не имели статистически значимого характера ($p > 0,05$). Анализ корреляции ОТ у пациентов с МС выявил достоверные взаимосвязи с показателями липидного и углеводного обмена, как у монголоидов, так и у европеоидов. Так у женщин хакасок выявлены достоверные взаимосвязи с ОХС, ТГ, ЛПОНП ($r = -0,4$), и глюкозой ($r = -0,5$), $p < 0,001$. Аналогичная взаимосвязь наблюдалась и среди женщин европеоидок. Кроме того в данной группе исследуемых выявлена взаимосвязь ОТ с показателями систолического и диастолического артериального давления у ($r = -0,4$), $p < 0,001$. В группах мужчин выявлены достоверные взаимосвязи ОТ только с уровнем диастолического артериального давления, как среди монголоидов, так и европеоидов ($r = -0,42$; $p = 0,046$).

У европеоидов с метаболическим синдромом, по сравнению с хакасами, увеличивается масса жировой ткани 23,66 (20,0–28,7) против 26,2 (21,6–31,0) кг, $p < 0,001$, объем общей жировой ткани 25,6 (21,7–31,1) против 28,4 (23,4–33,6) л, $p < 0,001$, объем подкожной жировой ткани 17,15 (13,5–21,8) против 20,76 (15,6–26,7) л, $p < 0,001$, в то время как у хакасов преобладает объем висцеральной жировой ткани 8,9 (7,5–9,6) против 7,5 (4,5–9,6) л, $p \geq 0,05$.

Накопление объема общего жира в организме происходит в результате отложения жира в подкожных и висцеральных депо. На начальном этапе

преимущественно увеличивается подкожное депо. Однако в какой-то момент происходит диспропорция накопления жировой ткани с преимущественным отложением в висцеральных депо [14, с. 3–8]. Это позволяет предположить, что у хакасов диспропорция накопления жировой ткани является более выраженной и находит свое выражение при меньших антропометрических параметрах. Параметры липидного и углеводного обмена в двух этнических группах в зависимости от пола представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели липидного и углеводного обмена в обследованных этнических группах в зависимости от пола (Me, Q₂₅-Q₇₅)

Показатели	Монголоиды с метаболическим синдромом				Европеоиды с метаболическим синдромом			
	Мужчины, N=50 (1)		Женщины, N=100 (2)		Мужчины, N=50 (3)		Женщины, N=100 (4)	
	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75	Me	Q25-Q75
Общий холестерин, ммоль/л	6,4	5,4-7,2	5,7	4,6-6,7	6,2	4,8-7,0	5,9	4,8-6,8
	P ₁₋₂ -0,018		P ₂₋₄ -0,079		P ₁₋₃ -0,484		P ₃₋₄ -0,274	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4	2,8-4,6	3,5	2,8-4,6	3,8	2,7-4,7	3,5	2,8-4,5
	P ₁₋₂ -0,858		P ₂₋₄ -0,949		P ₁₋₃ -0,338		P ₃₋₄ -0,323	
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,99	0,82-1,26	1,15	1,01-1,31	1,02	0,88-1,29	1,18	0,96-1,59
	P ₁₋₂ -0,019		P ₂₋₄ -0,576		P ₁₋₃ -0,490		P ₃₋₄ -0,012	
Триглицериды, ммоль/л	2,3	1,96-3,18	2,0	1,5-2,7	2,4	1,78-3,2	2,0	1,3-2,8
	P ₁₋₂ -0,048		P ₂₋₄ -0,983		P ₁₋₃ -0,942		P ₃₋₄ -0,014	
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	1,04	0,9-1,43	0,90	0,68-1,22	1,09	0,80-1,45	0,90	0,59-1,28
	P ₁₋₂ -0,052		P ₂₋₄ -0,985		P ₁₋₃ -0,937		P ₃₋₄ -0,016	
Индекс атерогенности, у.е.	5,2	3,5-7,26	3,72	2,5-4,96	4,65	3,46-6,52	3,83	2,36-5,17
	P ₁₋₂ -0,003		P ₂₋₄ -0,817		P ₁₋₃ -0,412		P ₃₋₄ -0,007	
Глюкоза, ммоль/л	7,8	6,3-10,5	7,2	5,46-9,2	8,5	6,3-10,9	7,0	5,2-11,9
	P ₁₋₂ -0,388		P ₂₋₄ -0,557		P ₁₋₃ -0,336		P ₃₋₄ -0,192	

Примечание: p₁₋₂ – достоверные различия между мужчинами и женщинами монголоидами с МС; p₁₋₃ – достоверные различия между мужчинами монголоидами и европеоидами с МС; p₂₋₄ – достоверные различия между женщинами монголоидами и европеоидами с МС; p₃₋₄ – достоверные различия между женщинами монголоидами и европеоидами с МС.

Как следует из таблицы 1, содержание общего холестерина, как у монголоидов, так и европеоидов (мужчин и женщин) незначительно превышало нормативные значения. Данный показатель у женщин-европеоидок, был несколько выше, чем у женщин-монголоидов, в то время как в группе мужчин данный показатель был выше среди монголоидов.

Аналогичные данные получены при обследовании коренного населения Мордовия: более высокие уровни ОХС у монголоидов (мокшан) по сравнению с европеоидами (русскими), что свидетельствует об этнических различиях детерминации особенностей патогенеза метаболических нарушений [15, с. 97–101].

Аналогичная тенденция в липидном спектре наблюдалась и в содержании ХС ЛПНП и ТГ, что, несомненно, говорит о наличии, как у монголоидов, так и у европеоидов гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии: при этом у мужчин выше, чем у женщин. Наблюдается тенденция к увеличению данных показателей среди мужчин европеоидов. Обращает на себя внимание совершенно противоположная направленность динамики содержания ХС ЛПВП и ТГ-богатых ЛПОНП у мужчин – как монголоидов, так и европеоидов. Несмотря на то, что у мужчин европеоидов уровень ХС ЛПВП не выходил за пределы референсных значений он сочетался с высокими значениями ТГ и ХС ЛПОНП. У мужчин монголоидов низкие значения ХС ЛПВП сочетались с высоким содержанием ТГ и ХС ЛПОНП. Аналогичная тенденция наблюдалась среди женщин монголоидов и европеоидов. Обращает на себя внимание более высокий уровень ХС ЛПНП у мужчин европеоидов.

По данным литературы среднее значение ХСЛПВП у монголоидов (ненцев) было выше нормы (1,23 ммоль/л у женщин) и даже выше (1,36 ммоль/л у мужчин), что, несколько отличается от полученных нами результатов и может свидетельствовать о формировании у монголоидов неблагоприятного липидного профиля [16, с. 67–69].

Атерогенное соотношение отдельных компонентов липидного спектра у представителей обоего пола монголоидов и европеоидов подтверждает и расчет индекса атерогенности, величина которого была максимальна у коренных мужчин.

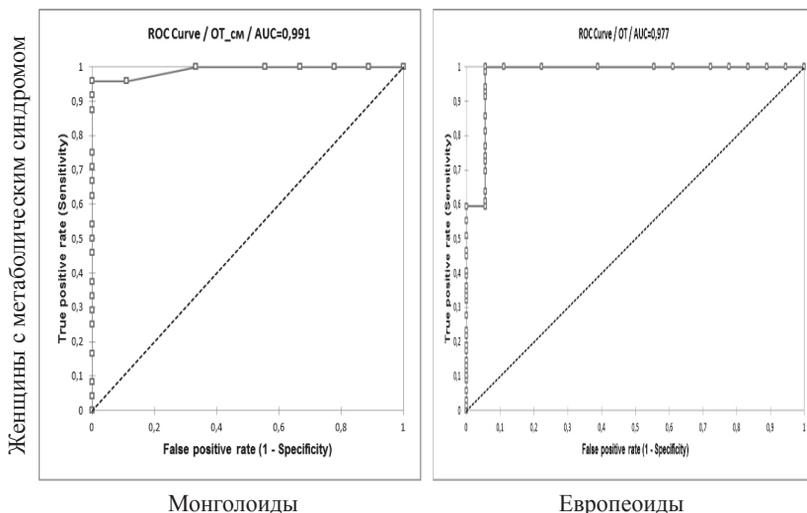
Содержание глюкозы у представителей, как монголоидов, так и европеоидов (мужчин и женщин) превышал референсные значения. Данный показатель у европеоидов, был несколько выше, чем у монголоидов. Полученные нами результаты согласуются с данными, полученными при обследовании коренного населения Горной Шории [17, с. 108–111].

Медианы показателей липидного и углеводного обмена превышали нормативные величины в исследуемых группах, но статистически значимых различий по полу ни для одного из изучаемых показателей не получено ($p > 0,05$).

В ходе исследования получены результаты порогового значения окружности талии для идентификации метаболического синдрома. По данным ROC-анализа точка разделения (Cut-off) для определения субъектов с метаболическим синдромом у женщин хакасок составила 74 см (Se – 98,8%, Sp – 93,75%), площадь под кривой AUC – 0,99, у русских женщин 84 см (Se – 100%, Sp – 100%), площадь под кривой AUC – 1,0. Пороговое значение окружности талии (Cut-off) для определения субъектов с метаболическим синдромом мужчин хакасов составило 92 см (Se – 100%, Sp – 100%), площадь под кривой AUC – 1,0, у русских мужчин 96 см (Se – 100%, Sp – 100%), площадь под кривой AUC – 0,99 (Рис. 1).

Важно отметить, что рассчитанные нами отрезные (пороговые) значения ОТ для мужчин монголоидов составили 92 см, что выше, чем в критериях WPRO для жителей Азии (> 90 см) и практически совпадает с критерием АО для мужчин-европеоидов (> 94 см) [18, с. 172–177].

При этом ОТ у мужчин монголоидов в кыргызской этнической группе составляла ≥ 94 см у мужчин [19, с. 1–6].



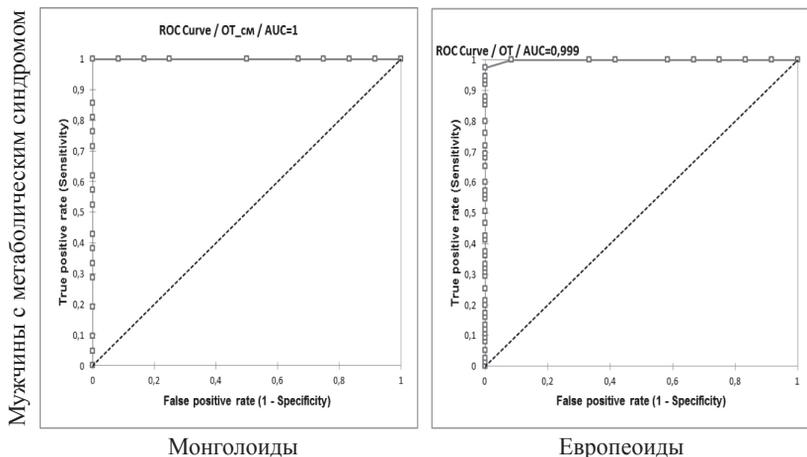


Рис. 1. Чувствительность и специфичность, обнаружение трех критериев метаболического синдрома при увеличении окружности талии у женщин и мужчин Республики Хакасия (ROC кривая)

Полученные нами результаты были близки к результатам исследования Т.М. Климовой, в Якутске, где у мужчин пороговое значение ОТ составило $\geq 88,6$ см [20, с. 172–177]. Показатели ОТ для компонентов МС у женщин монголоидов, составили 77 см и были ниже пороговых значений для женщин азиаток [21, с. 209–216]. По литературным данным, отрезные точки ОТ у женщин, близкие по показателям к нашим, выявлены в Японии – 74 см [22, с. 474–481]. При этом на Среднем Востоке в 2007 г. составили – 91 см, определенные в Ираке – 99 см, в Малой Азии у женщин были от 83–88 см, в Китае, Канаде. и в Корее, отрезная точка ОТ для компонентов МС составила 80 см [23, с. 1092–1097]. Возможно, данный феномен объясняется тем, что у коренных народов Сибири наблюдаются особенности морфологических и биохимических факторов. Среди которых развитие метаболических нарушений при меньших габаритных размерах тела [24, с. 71–74].

Заключение

Таким образом, в популяции коренных жителей Республики Хакасия для идентификации лиц с наличием ≥ 3 компонентов метаболического синдрома пороговое значение окружности талии составило 92 см для мужчин и 74 см для женщин. При этом в популяции пришлых жителей

республики Хакасия для идентификации лиц с наличием ≥ 3 компонентов метаболического синдрома пороговое значение окружности талии составило 96 см для мужчин и 84 см для женщин. Полученные результаты свидетельствуют об этнических различиях детерминации особенностей патогенеза метаболических нарушений

Список литературы

1. Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and disease*, 2015, Vol. 6. № 2, pp. 109–115.
2. Asrih M., Jornayvaz F.R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Molecular and cellular endocrinology*, 2015, vol. 418, pp. 55–65.
3. Sperling L. S. et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, vol. 66. № 9, pp. 1050–1067.
4. Srikanthan K. et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International journal of medical sciences*, 2016. vol. 13. № 1, pp. 25.
5. Walther G. et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2015, ATVBАНА. 114.304591, pp. 1–7.
6. Guo H. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome Using Three Different Diagnostic Criteria among Low Earning Nomadic Kazakhs in the Far Northwest of China: New Cut-Off Points of Waist Circumference to Diagnose MetS and Its Implications. *PloS one*, 2016. vol.11. № 2, pp. e 0148976.
7. Ali O. et al. Determination of metabolic syndrome among transitional community-comparison between orang asli and malay rural area in perak . *Advancing inclusive rural development and transformation in a challenging environment*, 2016, pp. 429.
8. Rochlani Y. et al. Gender Differences in Metabolic Syndrome. *Gender Differences in the Pathogenesis and Management of Heart Disease*. Springer, Cham, 2018, pp. 15–33.
9. Pucci G. et al. Sex-and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacological research*, 2017. Vol.120, pp. 34–42.
10. Rodea-Montero E.R., Evia-Viscarra M.L., Apolinar-Jiménez E. Waist-to-height ratio is a better anthropometric index than waist circumference and BMI in pre-

- dicting metabolic syndrome among obese Mexican adolescents. *International journal of endocrinology*, 2014. vol. 2014.
11. Jia A. et al. Body fat percentage cutoffs for risk of cardiometabolic abnormalities in the Chinese adult population: a nationwide study. *European journal of clinical nutrition*, 2018, pp 1.
 12. Mc Connell-Nzungu J. et al. Classification of obesity varies between body mass index and direct measures of body fat in boys and girls of Asian and European ancestry. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 2018. Vol.22. № 2, pp. 154–166.
 13. Alberti K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009. Vol. 20, pp. 1640–1645. doi: 10.1161/Circulationaha.109.192644. Epub 2009 Oct 5.
 14. Бородкина Д.А. и др. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? // *Ожирение и метаболизм*. 2017. Т. 14, №. 2 . С. 3–8.
 15. Гончарова Н.Г. и др. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии среди коренного населения Республики Мордовия // *Казанский медицинский журнал*. 2010. Т. 91, №1. С. 97–101.
 16. Поляков Л.М. и др. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения ямало-ненецкого автономного округа // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015. № 6. С. 67–69.
 17. Огарков М.Ю. и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома у коренного и некоренного населения Горной Шории // *Бюллетень СО РАМН*. 2004. №1. С. 108–111.
 18. Odegaard J.I., Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science*, 2013. Vol. 339, № 6116, pp. 172–177. doi: 10.1126/science.1230721.
 19. Cut off values for abdominal obesity as a criterion of metabolic syndrome in an ethnic Kyrgyz population (Central Asian region). *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Feb 22;11:16. doi: 10.1186/1475-2840-11-16. DOI: 10.1186/1475-2840-11-16.
 20. Климова Т.М., Федорова В.И., Балтахинова М.Е. Критерии ожирения для идентификации метаболических факторов риска у коренного сельского населения Якутии // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012. Т. 115, №. 8. С. 110–113.

21. Zaher Z.M.M. et al. Optimal cut-off levels to define obesity: body mass index and waist circumference, and their relationship to cardiovascular disease, dyslipidaemia, hypertension and diabetes in Malaysia // *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2009. Vol , 18, №. 2, pp. 209-216.
22. Oka R. et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome // *Diabetes research and clinical practice*. 2008. Vol. 79, №. 3, pp. 474–481.
23. Delavari A. et al. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran // *Diabetes care*. 2009. Vol. 32, №. 6, pp. 1092–1097.
24. Берсенева О.А., Агеева Е.С. Особенности метаболического синдрома в период менопаузы у женщин Хакасии // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014. № 5. С. 71–74.

References

1. Bonomini F., Rodella L.F., Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and disease*, 2015, vol. 6. №. 2, pp. 109–115.
2. Asrih M., Jornayvaz F.R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Molecular and cellular endocrinology*, 2015, vol.418, pp. 55–65.
3. Sperling L.S. et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, vol. 66. №. 9, pp. 1050–1067.
4. Srikanthan K. et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International journal of medical sciences*, 2016. vol. 13. №. 1, pp. 25.
5. Walther G. et al. Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetes mellitus present generalized vascular dysfunction: cross-sectional study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2015, ATVBAHA. 114.304591, pp. 1–7.
6. Guo H. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome Using Three Different Diagnostic Criteria among Low Earning Nomadic Kazakhs in the Far Northwest of China: New Cut-Off Points of Waist Circumference to Diagnose MetS and Its Implications. *PloS one*, 2016. vol.11. №. 2, pp. e 0148976.
7. Ali O. et al. Determination of metabolic syndrome among transitional community-comparison between orang asli and malay rural area in perak. *Advancing*

- inclusive rural development and transformation in a challenging environment, 2016, pp. 429.
8. Rochlani Y. et al. Gender Differences in Metabolic Syndrome. Gender Differences in the Pathogenesis and Management of Heart Disease. Springer, Cham, 2018, pp. 15–33.
 9. Pucci G. et al. Sex-and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacological research*, 2017. Vol.120, pp. 34–42.
 10. Rodea-Montero E. R., Evia-Viscarra M. L., Apolinar-Jiménez E. Waist-to-height ratio is a better anthropometric index than waist circumference and BMI in predicting metabolic syndrome among obese Mexican adolescents. *International journal of endocrinology*, 2014. vol. 2014.
 11. Jia A. et al. Body fat percentage cutoffs for risk of cardiometabolic abnormalities in the Chinese adult population: a nationwide study. *European journal of clinical nutrition*, 2018, pp. 1.
 12. Mc Connell-Nzunga J. et al. Classification of obesity varies between body mass index and direct measures of body fat in boys and girls of Asian and European ancestry. *Measurement in Physical Education and Exercise Science*, 2018. Vol. 22. № 2, pp. 154–166.
 13. Alberti K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009. Vol. 20, pp. 1640–1645. doi: 10.1161/Circulationaha.109.192644. Epub 2009 Oct 5.
 14. Borodkina D.A. i dr. Raspređenje žirovnyh otlozhenij: razgadka kazhushchegosya paradoksa ozhireniya v kardiologii? [Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology?]. *Ozhirenie i metabolizm* [Obesity and metabolism]. 2017. Vol. 14. № 2, pp. 3–8
 15. Goncharova N.G. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska arterial'noj gipertonii sredi korennoego naseleniya Respubliki Mordoviya [Prevalence of risk factors of hypertension among the indigenous population of the Republic of Mordovia]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2010. Vol. 91, №, pp. 97–101.
 16. Polyakov L.M. i dr. Lipidnyj spektr syvorotki krovi u predstavitelej korennoego i prishlogo naseleniya yamalo-neneckogo avtonomnogo okruga [Serum lipid spectrum of indigenous and alien population of yamalo-nenets autonomous okrug]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* [Siberian Scientific Medical Journal]. 2015. Vol.6, pp. 67–69.

17. Ogarkov M.Yu. i dr. Rasprostranennost' komponentov metabolicheskogo sindroma u korennoho i nekorennoho naseleniya Gornoj SHorii [The metabolic syndrome main components prevalence of aboriginal and non-aboriginal population of gornaya shoria]. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin SB RAMS]. 2004. №1. pp. 108–111.
18. Odegaard J.I., Chawla A. Pleiotropic Actions of Insulin Resistance and Inflammation in Metabolic Homeostasis. *Science*, 2013. Vol. 339, № 6116, pp. 172–177. doi: 10.1126/science.1230721.
19. Cut off values for abdominal obesity as a criterion of metabolic syndrome in an ethnic Kyrgyz population (Central Asian region). *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Feb 22;11:16. doi: 10.1186/1475-2840-11-16.
20. Klimova T.M., Fedorova V.I., Baltahinova M.E. Kriterii ozhireniya dlya identifikatsii metabolicheskikh faktorov riska u korennoho sel'skogo naseleniya YA-kutii [Obesity criteria for identifying metabolic risk factors among indigenous rural population of Yakutia]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Journal of siberian medical sciences]. 2012. Vol. 115, № 8, pp. 110–113.
21. Zaher Z.M.M. et al. Optimal cut-off levels to define obesity: body mass index and waist circumference, and their relationship to cardiovascular disease, dyslipidaemia, hypertension and diabetes in Malaysia. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2009. Vol, 18, № 2, pp. 209–216.
22. Oka R. et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes research and clinical practice*. 2008. Vol. 79, № 3, pp. 474–481.
23. Delavari A. et al. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes care*. 2009. Vol. 32, № 6, pp. 1092–1097.
24. Berseneva O.A., Ageeva E.S. Osobennosti metabolicheskogo sindroma v period menopauzy u zhenshchin Hakasii [Peculiarities of metabolic syndrome during menopause in women of khakasia]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* [Siberian medical review]. 2014. № 5, pp. 71–74.

ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Берсенёва Ольга Александровна, преподаватель кафедры фундаментальной медицины и гигиены
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»

*ул. Ленина, 90, Республика Хакасия, г. Абакан, 655000, Российская Федерация
mylanya2010@yandex.ru*

Агеева Елизавета Сергеевна, доцент, доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной медицины и гигиены
*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»
ул. Ленина, 90, Республика Хакасия, г. Абакан, 655000, Российская Федерация
ageevaeliz@rambler.ru*

DATA ABOUT THE AUTHORS

Berseneva Olga Alexandrovna, Teacher of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene
*Katanov Khakass State University
90, Lenin Str., Republic of Khakassia, Abakan, 655000, Russian Federation
mylanya2010@yandex.ru
SPIN-code: 7310-0675
ORCID: 0000-0001-5622-2364
ResearcherID: C-6356-2018*

Ageeva Elizaveta Sergeevna, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Fundamental Medicine and Hygiene
*Katanov Khakass State University
90, Lenin Str., Republic of Khakassia, Abakan, 655000, Russian Federation
ageevaeliz@rambler.ru
SPIN-code: 9958-7298
ORCID: 0000-0003-3770-2965
ResearcherID: Q-4704-2016*

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-204-222

УДК 616.12-008.331.1

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ШКОЛЫ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Алексеев И.А., Харьков Е.И., Иванов А.Г., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л.

Цель. Изучение особенностей показателей качества жизни до и после проведения школы по артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого и старческого возраста с АГ.

Материалы и методы. Обследовано 105 отобранных для обучения в школе АГ пациентов в возрасте 45 лет и старше. Обследование включало изучение показателей качества жизни (КЖ) и факторов влияющих на его снижение до и после обучения.

Результаты. По данным проведенного исследования установлено, что общий балл показателя КЖ до и после проведения школы по АГ соответствовал снижению КЖ легкой степени и не имел различий между анализируемыми группами. Некоторые различия отмечались в группе пожилого возраста по ограничению в занятиях физкультурой и спортом и в группе старческого возраста по отношению близких. После проведения школы по АГ отмечалось повышение процента лиц имеющих нормальные уровни КЖ в группах сравнения и пожилого возраста. Результаты оценки полученных знаний в школе пациентов с АГ у лиц старческого возраста (18,73 баллов) были сопоставимы с пациентами пожилого возраста (19,12 баллов) и группы сравнения (20,16 баллов), что доказывает целесообразность проведения школ по АГ у лиц данного возраста.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы о целесообразности проведения школ по АГ среди лиц пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; качество жизни; пожилой и старческий возраст.

FEATURES OF THE QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER THE SCHOOL OF ARTERIAL HYPERTENSION AT THE PERSONS OF THE AGE AND SENIOR AGE

*Alekseev I.A., Kharkov E.I., Ivanov A.G., Yaskevich R.A.,
Moskalenko O.L.*

The purpose of the study. *The study of the characteristics of quality of life indicators before and after the school on arterial hypertension (AH) in elderly and senile patients with AH.*

Materials and methods. *105 patients selected for study at school were examined at the age of 45 years and older. The survey included the study of quality of life (QoL) and factors affecting its decline before and after training.*

Results. *According to the study, it was found that the total score of QoL before and after the school on hypertension corresponded to a decrease in QoL of mild degree and did not differ between the compared groups. Some differences were noted in the elderly group in terms of restriction in physical education and sports and in the group of senile age relative. After the school on AH, there was an increase in the percentage of people with normal QoL levels in the comparison and old age groups. The results of the assessment of the acquired knowledge in the school of patients with AH in the elderly (18,73 points) were comparable with elderly patients (19,12 points) and the comparison group (20,16 points), which proves the feasibility of schools on AH in individuals of this age.*

Conclusion. *The results of this study allow us to draw conclusions about the advisability of holding schools of the AH among elderly and senile age groups.*

Keywords: *arterial hypertension; quality of life; elderly and senile age.*

Введение

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости, инвалидности и преждевременной смерти в развитых странах, в том числе и в России [23, 28, 33, 34]. Артериальная гипертония (АГ) является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [29, 30]. Актуальность проблемы артериальной гипертонии в пожилом возрасте определяется ее высокой популяционной частотой, влиянием на состояние здоровья, работоспособность и продолжи-

тельность жизни [1, 8, 19, 20]. АГ по различным оценкам встречается у 30–50% лиц старше 60 лет и вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности, у пожилых пациентов [7, 18].

Одним из методов оценки эффективности оказания медицинской помощи является исследование и оценка качества жизни (КЖ) больных [3, 4, 13]. Повышенный интерес к исследованиям качества жизни в пожилом и старческом возрасте связан с тем, что здоровье человека в этих возрастных периодах уязвимо и в значительной степени связано с качеством жизни [9, 10, 11, 14]. В пожилом и старческом возрасте распространены возраст-ассоциированные заболевания, происходят изменения в функционировании многих органов и систем на фоне полиморбидности [4, 12, 16, 17, 25], в связи с чем в последнее время как за рубежом [31, 32], так и в России получила распространение комплексная гериатрическая оценка состояния людей пожилого и старческого возраста [15, 21], при которой большое внимание уделяется состоянию качества жизни и его компонентов [24, 27, 35]. В настоящее время наиболее современным подходом к решению проблем, связанных с немедикаментозной коррекцией хронических неинфекционных заболеваний, является организация системы обучения больных и членов их семей в школе здоровья [22]. Эффективность лечения больного артериальной гипертонией напрямую связана с уровнем его знаний о своем заболевании, в связи с этим одним из базисных принципов терапии больных гипертонической болезнью является организация образовательных центров [6, 12]. Создание для этих целей «Школ артериальной гипертонии» повышает эффективность терапии и значительно улучшает качество жизни больного [2, 26]. В связи с чем большой интерес вызывает изучение показателей КЖ до и после проведения школы по АГ у лиц пожилого и старческого возраста.

Цель исследования

Анализ особенностей показателей качества жизни до и после проведения школы по артериальной гипертонии у лиц пожилого и старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Обследовано 535 пациентов с АГ II–III стадии (по рекомендациям ВНОК–2013 и ESH/ESC–2013) в возрасте от 45 лет и старше. Из них 246 мужчин (46%), средний возраст $63,56 \pm 0,62$ года и 289 женщин (54%),

средний возраст $66,67 \pm 0,58$ лет. В соответствии с поставленными задачами обследуемые были разделены на 3 возрастные группы, согласно классификации ВОЗ (1963 г.) – пожилого возраста (60–74 года), старческого (75 лет и старше) и группы сравнения (45–59 лет).

Протокол исследования включал: клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Школы по АГ проводились на базе кардиологического отделения КГ-БУЗ «Красноярская краевая больница №2». Численность группы пациентов составляла 8–10 человек. Программа обучения включала в себя 8 занятий продолжительностью по 90 минут каждое.

На первом и заключительном занятии проводилось исследование КЖ. Для исследования КЖ использовалась методика, разработанная Гладковым А.Г., Зайцевым В.П., Ароновым Д.М. (1982). Данная методика направлена на определение отношения больного сердечно-сосудистым заболеванием к изменениям в его жизни. Методика состоит из 17 вопросов, включающих в себя ограничение больного в физической, умственной, трудовой деятельности, изменение взаимоотношений в семье и друзьями, а также ограничением в проведении досуга, занятия физической культурой и спортом, половой жизнью. Обследуемому предлагается на выбор 4 варианта ответа: «очень переживаю», «мне это неприятно», «отношусь безразлично», «рад этому». Каждому ответу приписывается определенный балл (-2, -1, 0 или +1 соответственно). За нормативные показатели КЖ принимали значение КЖ, равные 0 или превышающие его. Показатели от -2 до -4 баллов расценивались как снижение КЖ в легкой степени; от -5 до -7 – умеренное снижение КЖ. За значительное снижение КЖ принимали показатели ≤ -8 баллов.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS 22.0. Описательные статистики представлены абсолютными и относительными значениями, средними величинами со стандартной ошибкой при нормальном распределении и медианой с перцентилями (0,25, 0,75) при ненормальном распределении. При множественных сравнениях между пациентами разных возрастных групп (независимых выборок) и при ненормальном распределении применялся однофакторный дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для проведения школы по АГ, от общего числа обследованных методом случайных чисел было отобрано 105 (19,6%) пациентов с АГ. Все отобран-

ные пациенты были распределены по возрасту и полу (Рис. 1). Средний возраст женщин составил $69,51 \pm 1,4$ года, мужчин $66,62 \pm 1,8$ лет ($p=0,187$).

В пределах каждой возрастной группы у всех выбранных пациентов было проведено сравнение показателей КЖ до и после проведения школы по АГ (Табл. 1). КЖ сравнивалось по значению общего показателя, так и по отдельным показателям: необходимость лечиться, ограничения вследствие заболевания, отношение близких, отношение друзей, сослуживцев, ограничения на работе, понижение заработной платы, понижение в должности, ограничение в проведении досуга, ограничение встреч с друзьями или близкими, ограничение в занятиях физкультурой и спортом, уменьшение активности в повседневной жизни, ограничение в питании, ограничение курения или отказ от курения, ограничение в половой жизни (Табл. 2).



Рис. 1. Возрастно-половой состав пациентов отобранных для проведения школы по АГ

Установлено, что по общему показателю КЖ статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Отмечается незначительное повышение общего среднего балла в группе пожилого возраста: до школы: $-2,88 \pm 3,311$, после школы: $-2,49 \pm 3,312$, ($p=0,413$) (Табл. 1).

Таблица 1.

Значение общего показателя КЖ (баллы) до и после проведения школы по АГ

Группа	КЖ до проведения школы АГ	КЖ после проведения школы АГ	<i>p</i>
Контрольная группа	$-1,88 \pm 2,666$	$-1,84 \pm 2,672$	$p=0,914$
Пожилый возраст	$-2,88 \pm 3,311$	$-2,49 \pm 3,312$	$p=0,413$
Старческий возраст	$-2,11 \pm 3,213$	$-2,59 \pm 3,826$	$p=0,742$

При исследовании КЖ до и после проведения школы по АГ по отдельным показателям статистически значимых различий также выявлено не было (Табл. 2).

Некоторые различия отмечались в группе пожилого возраста по ограничению в занятиях физкультурой и спортом (до школы: $-0,37 \pm 0,082$, после школы: $-0,26 \pm 0,067$, $p=0,059$) и в группе старческого возраста по отношению близких (до школы: $-0,03 \pm 0,027$, после школы: $-0,16 \pm 0,073$, $p=0,059$).

Таблица 2.

**Значения отдельных показателей КЖ (баллы)
до и после проведения школы по АГ**

ГРУППА	Группа сравнения (n=25)		Пожилой возраст (n=43)		Старческий возраст (n=37)	
	До школы	После школы	До школы	После школы	До школы	После школы
Причины снижения						
Необходимость лечиться	$-0,24 \pm 0,11$	$-0,24 \pm 0,10$	$-0,42 \pm 0,12$	$-0,37 \pm 0,11$	$-0,41 \pm 0,11$	$-0,38 \pm 0,11$
p	P=1,0		P=0,581		P=0,655	
Ограничение вследствие заболевания	$-0,28 \pm 0,09$	$-0,28 \pm 0,09$	$-0,35 \pm 0,07$	$-0,35 \pm 0,07$	$-0,38 \pm 0,09$	$-0,35 \pm 0,08$
p	P=0,1		P=0,1		P=0,564	
Отношения близких	$-0,08 \pm 0,05$	$-0,08 \pm 0,05$	$-0,05 \pm 0,05$	$-0,09 \pm 0,06$	$-0,03 \pm 0,03$	$-0,16 \pm 0,07$
p	P=0,1		P=0,317		P=0,059	
Отношение друзей, сослуживцев	$-0,08 \pm 0,05$	$-0,08 \pm 0,05$	$-0,02 \pm 0,02$	$-0,07 \pm 0,05$	$-0,03 \pm 0,03$	$-0,08 \pm 0,06$
p	P=0,1		P=0,317		P=0,317	
Ограничения на работе	$-0,04 \pm 0,07$	$0,00 \pm 0,06$	$-0,16 \pm 0,07$	$-0,16 \pm 0,08$	$-0,14 \pm 0,07$	$-0,19 \pm 0,08$
p	P=0,317		P=0,1		P=0,157	
Понижение заработной платы	$-0,08 \pm 0,05$	$0,0 \pm 0,0$	$-0,26 \pm 0,08$	$-0,23 \pm 0,08$	$-0,16 \pm 0,07$	$-0,16 \pm 0,07$
p	P=0,157		P=0,317		P=1,0	
Понижение в должности	$-0,04 \pm 0,04$	$-0,04 \pm 0,04$	$-0,19 \pm 0,07$	$-0,16 \pm 0,07$	$-0,14 \pm 0,07$	$-0,16 \pm 0,07$
p	P=1,0		P=0,317		P=0,317	
Ограничение досуга	$-0,08 \pm 0,08$	$-0,08 \pm 0,08$	$-0,07 \pm 0,04$	$-0,05 \pm 0,03$	$-0,03 \pm 0,06$	$-0,03 \pm 0,07$
p	P=1,0		P=0,317		P=1,0	

Окончание табл. 2.

Снижение контактов с друзьями	-0,08±0,05	-0,08±0,05	-0,19±0,07	-0,14±0,05	-0,11±0,06	-0,19±0,085
<i>p</i>	P=1,0		P=0,414		P=0,18	
Снижение физической активности	-0,24±0,13	-0,28±0,14	-0,37±0,08	-0,26±0,07	-0,24±0,1	-0,24±0,1
<i>p</i>	P=0,317		P=0,059		P=1,0	
Снижение активности в быту	-0,36±0,13	-0,4±0,13	-0,53±0,09	-0,49±0,09	-0,38±0,1	-0,46±0,11
<i>p</i>	P=0,317		P=0,414		P=0,257	
Ограничение в питании	-0,2±0,129	-0,24±0,12	-0,21±0,1	-0,09±0,09	-0,05±0,08	-0,03±0,07
<i>p</i>	P=0,564		P=0,236		P=0,564	
Отказ от курения	-0,04±0,07	0,00±0,06	0,00±0,03	0,00±0,03	-0,03±0,03	-0,08±0,06
<i>p</i>	P=0,655		P=1,0		P=0,317	
Изменение в половой жизни	-0,04±0,04	-0,04±0,04	-0,07±0,05	-0,02±0,02	0,00±0,00	-0,08±0,08
<i>p</i>	P=1,0		P=0,32		P=0,28	

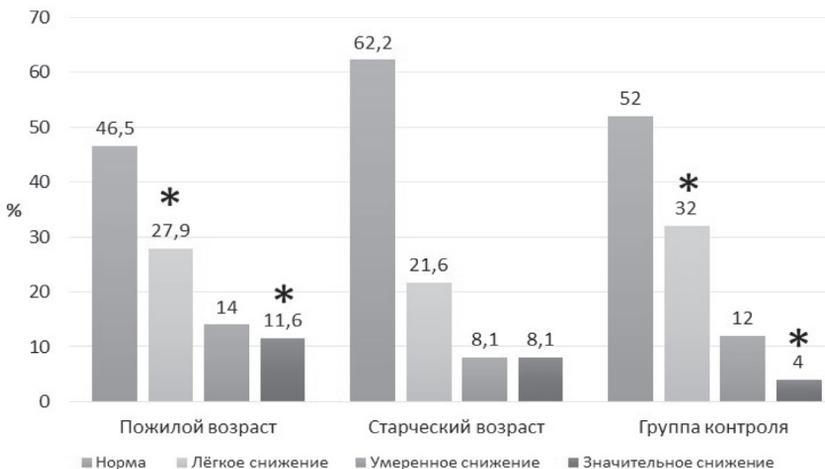


Рис. 2. Уровни показателей КЖ до проведения школы по АГ.

* – уровень значимости различий между группами контроля и пожилого возраста

До проведения школы по АГ во всех сравниваемых группах преобладал нормальный уровень КЖ. По лёгкому снижению КЖ статистиче-

ски значимые различия были у группы сравнения и пожилого возраста (32% и 27,9%, $p=0,028$). По значительному снижению КЖ достоверно отличались группа пожилого возраста и группа сравнения (11,6% и 4%, $p=0,028$). Таким образом, наибольший процент по значительному снижению КЖ наблюдался в группе пожилого возраста. По умеренному снижению КЖ также был наибольший уровень у лиц пожилого возраста, но это не достигало статистической значимости ($p=0,546$) (Рис. 2).

После проведения школы по АГ повысился процент нормального уровня КЖ в группах сравнения и пожилого возраста (52% и 60%, $p=0,000$, 46,5% и 51,2%, $p=0,000$). В группе старческого возраста прирост процента нормального уровня не достигает статистической значимости (62,2% и 64,9%, $p=0,913$). В группе пожилого возраста отмечается достоверное снижение процента значительного снижения КЖ (11,6% и 7%, $p=0,032$). В группе старческого возраста отмечается повышение процента значительного снижения КЖ (8,1% и 13,5%, $p=0,027$), что считаем возможным объяснить изначально низким уровнем знаний у лиц данного возраста об АГ и её осложнениях.

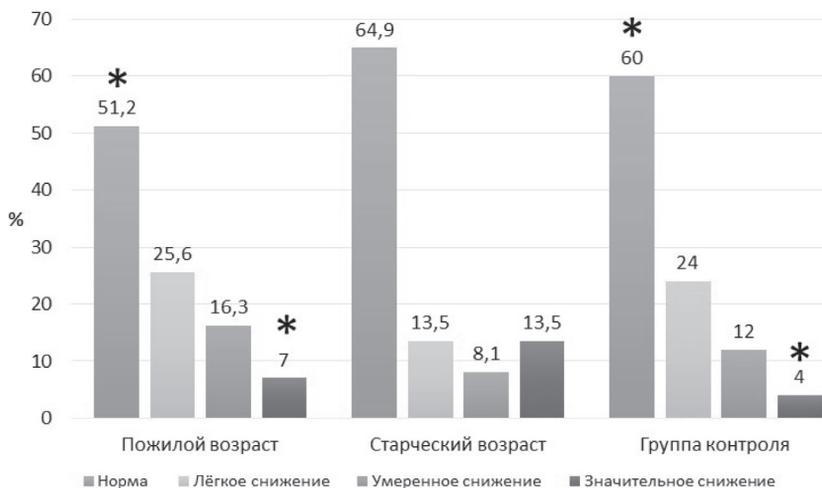


Рис. 3. Уровни показателей КЖ после проведения школы по АГ.

* – уровень значимости различий между группами контроля и пожилого возраста

Таким образом, в группе пожилого возраста после проведения школы по АГ отмечалось достоверное снижение процента значительного снижения КЖ.

По окончании программы обучения в школе по АГ пациенты заполняли опросники по оценке проведения школы и полученных знаний, описанные в организационно-методическом письме «Организация школ здоровья для пациентов с артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения» (Оганов Р.Г. с соавт. 2002).

Достоверных различий по оценке полученных знаний между возрастными группами найдено не было. Средний балл в группе старческого возраста достоверно не был ниже ни по сравнению с группой пожилого возраста, ни с группой сравнения.

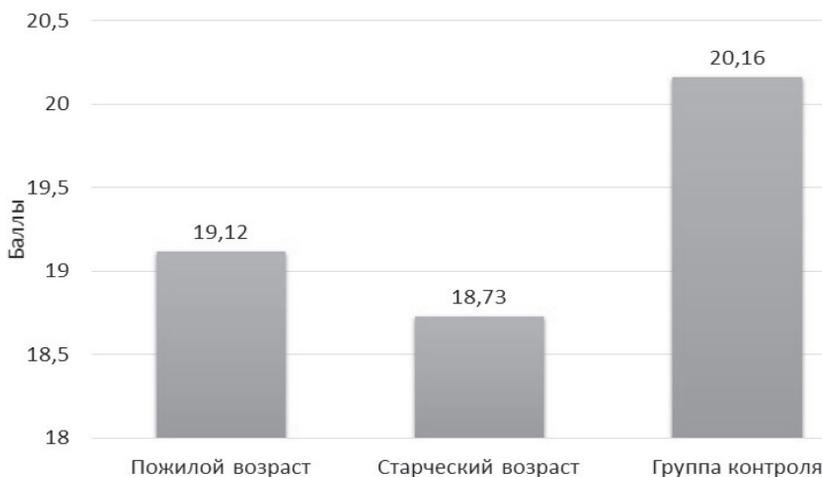


Рис. 4. Оценка знаний после проведения школы по АГ

При анализе знаний по отдельным вопросам по большинству вопросов достоверных различий между возрастными группами найдено не было. Достоверно отличались средние баллы по следующим позициям: «Повышению АД способствует избыточная масса тела» (старческий возраст: $0,89 \pm 0,315$, пожилой возраст: $1,00 \pm 0,000$, $p=0,044$, старческий возраст: $0,89 \pm 0,315$, группа сравнения: $1,00 \pm 0,000$, $p=0,044$), «Повышению АД способствует курение» (старческий возраст: $0,89 \pm 0,315$, группа сравнения: $1,00 \pm 0,000$, $p=0,044$), что, по нашему мнению, может быть связано с более низкой распространённостью данных ФР среди лиц старческого возраста.

Также были найдены достоверные различия по пунктам «Знаете ли Вы свою массу тела» (группа сравнения: $1,00 \pm 0,000$, пожилой возраст: $0,91 \pm 0,294$, $p=0,044$, группа сравнения: $1,00 \pm 0,000$, старческий возраст:

0,89±0,315, $p=0,044$), «Знаете ли Вы свой уровень холестерина» (группа сравнения: 1,00±0,000, пожилой возраст: 0,86±0,351, $p=0,013$, группа сравнения: 1,00±0,000, старческий возраст: 0,86±0,347, $p=0,023$). По нашему мнению, более высокий балл в группе сравнения связан с большей осведомлённостью данной возрастной группы о факторах риска АГ посредством средств массовой информации и сети Интернет.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что общий балл показателя КЖ до и после проведения школы по АГ соответствовал снижению КЖ легкой степени и не имел различий между анализируемыми группами. Некоторые различия отмечались в группе пожилого возраста по ограничению в занятиях физкультурой и спортом и в группе старческого возраста по отношению близких. После проведения школы по АГ повысился процент нормального уровня КЖ в группах сравнения и пожилого возраста.

Результаты оценки полученных знаний в школе пациентов с АГ у лиц старческого возраста (18,73 баллов) были сопоставимы с пациентами пожилого возраста (19,12 баллов) и группы сравнения (20,16 баллов), что доказывает целесообразность проведения школ по АГ у лиц данного возраста.

Список литературы

1. Артюхов И.П., Давыдов Е.Л., Капитонов В.Ф., Харьков Е.И. Социально-экономическая характеристика больных с артериальной гипертонией старших возрастных групп // Сибирское медицинское обозрение. 2013. №6. С. 78–83.
2. Беляева А.К., Мультиановский Б.Л., Шабардина С.В. и др. Эффективность работы школы здоровья для пациентов с артериальной гипертонией // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013. №4. С. 29–31.
3. Вологодина И.В., Федорец В.Н., Порошина Е.Г. Оценка психосоматических особенностей и качества жизни у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая больница. 2012. № 2–3. С. 45–48.
4. Вологодина И.В., Минько Б.А., Крылова М.П., Порошина Е.Г. Качество жизни и тревожно-депрессивные нарушения у больных пожилого возраста с фибрилляцией предсердий // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2016. № 27–28. С. 37–43.
5. Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А. и др. Влияние депрессии на течение ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов // Клиническая медицина. 2014. № 12. С. 30–37.

6. Давыдов Е.Л., Горянец Д.И., Кожевников И.А. и др. Особенности представлений о проблемах жизни с артериальной гипертензией пациентов старших возрастных групп // Медицинский вестник МВД. 2012. № 5 (60). С. 25–30.
7. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А., Кусаев В.В., Алексеев И.А. Проблемы приверженности к лечению пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией в г. Красноярске в рамках организационно-функциональной модели медико-социальной помощи // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5–3. С. 285–289.
8. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А., Мажаров В.Ф. Факторы, препятствующие приобретению пациентами старших возрастных групп лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5–3. С. 290–295.
9. Кадырова Д.А., Сафохонов Д.Т., Ганиева Ф.С., Ишанкулова Г.А. Качество жизни больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. № 3. С. 58–61.
10. Корнилова М.В. Качество жизни и социальные риски пожилых // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). 2011. Т. 7. №3. С. 78–88.
11. Мелёхин А.И. Качество жизни в пожилом и старческом возрасте: проблемные вопросы // Современная зарубежная психология. 2016. Том 5. № 1. С. 53–63.
12. Плавунув Н.Ф., Фомина А.В. Изучение информированности пациентов, посещающих школу артериальной гипертензии, о своем заболевании // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2004. № 2. С. 81–82.
13. Приступа Е.Н., Павлова Ю.А. Исследование качества жизни разных возрастных групп населения // Наука и спорт: современные тенденции. 2013. Т.1, № 1. С. 12–21.
14. Ремизов Е.В., Давыдов Е.Л., Корепина Т.В. Проблемы качества жизни пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией // Военно-медицинский журнал. 2012. № 5. С. 64.
15. Тихонова Н.В., Добрецова Е.А., Астанина Н.Г., Ильюшенко В.М. Психологический аспект качества жизни пожилого населения Красноярского края // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 4. С. 64.
16. Филимонова Л.А., Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А. Психосоматические проблемы пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. С. 106.
17. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л. Особенности качества жизни и психологические характеристики больных пожилого возраста с заболеваниями сер-

- дечно-сосудистой системы и пути коррекции последних // Российский кардиологический журнал. 2010. № 3 (83). С. 53–57.
18. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте. Сообщение II // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т 99, №8. С. 174–177.
 19. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Шульмин А.В. Пожилой пациент и артериальная гипертония: особенности течения и терапии (Сообщение I) // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 3 (63). С. 3–7.
 20. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Шульмин А.В. Пожилой пациент и артериальная гипертония: особенности течения и терапии (Сообщение II) // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 3 (65). С. 3–7.
 21. Шульмин А.В., Тихонова Н.В., Аверченко Е.А. и др. Качество жизни населения как компонент перспективного развития муниципального здравоохранения // Медицина в Кузбассе. 2011. № 2. С. 8–12.
 22. Шупина М.И., Логинова Е.Н. Перспективы использования образовательных программ в немедикаментозной коррекции артериальной гипертонии // Казанский медицинский журнал. 2007. Т.88, №5, приложение. С. 160–164.
 23. Щербаква Е.М. Россия: предварительные демографические итоги 2016 года (часть II) // Демоскоп Weekly. 2017. № 717–718. С. 21–30.
 24. Яскевич Р.А. Особенности показателей качества жизни в различные периоды реадaptации к новым климатическим условиям у пожилых мигрантов Крайнего Севера с артериальной гипертонией // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9–10. С. 81–83.
 25. Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Медико-социальные проблемы качества жизни геронтов с артериальной гипертонией // В сборнике: Современные траектории развития социальной сферы: образование, опыт, проблемы, наука, тенденции, перспективы. 2017. С. 154–158.
 26. Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Подходы к обучению в «школе пациента с артериальной гипертонией» в пожилом и старческом возрасте и их влияние на качество жизни // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12–1. С. 66–70.
 27. Яскевич Р.А., Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С. и др. Оценка качества жизни у пожилых мигрантов Крайнего Севера в период реадaptации к новым климатическим условиям // Успехи геронтологии. 2013. Т. 26; № 4. С. 652–657.
 28. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Анализ частоты и структуры заболеваний сердечно-сосудистой системы у мигрантов Крайнего Севера в период реадaptации к новым климатическим условиям // В мире научных открытий. 2017. Т. 9. № 4–2. С. 41–58.

29. Artyukhov I.P., Grinshtein Y.I., Petrova M.M. et al. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia) // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017. Vol. 17(1). P. 138.
30. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries // *Circulation*. 2015. Vol. 134, pp. 441–450.
31. Theodorou M., Kaitelidou D., Galanis P., et al. Quality of Life Measurement in Patients with Hypertension in Cyprus // *Hellenic J. Cardiol*. 2011. Vol. 52, pp. 407–415.
32. Wan C., Jiang R., Tu X.M., et al. The hypertension scale of the system of Quality of Life Instruments for Chronic Diseases, QLICD-HY: a development and validation study // *Int J. Nurs Stud*. 2012. Vol. 49. №4, pp. 465–480.
33. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) – Fact sheet. 2017. [Cited 4 Sep 2017.] Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
34. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analysis of the incidence and structure of the cardiovascular system diseases in the far north migrants over the period of readaptation to the new climatic conditions // *В мире научных открытий*. 2017. Т. 9. № 4–2, pp. 59–73.
35. Yaskevich R.A., Polikarpov L.S., Gogolashvili N.G. et al. Estimation of the quality of life in elderly migrants of the Far North in the period of readaptation to new climatic conditions // *Advances in Gerontology*. 2014. Т. 4. № 3, pp. 213–217.

References

1. Artyukhov I.P., Davydov E.L., Kapitonov V.F., Khar'kov E.I. Sotsial'no-ekonomicheskaya kharakteristika bol'nykh s arterial'noy gipertoniey starshikh vozrastnykh grupp [Socio-economic characteristics of patients with arterial hypertension of older age groups]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2013. №6, pp. 78–83.
2. Belyaeva A.K., Mul'tanovskiy B.L., Shabardina S.V. i dr. Effektivnost' raboty shkoly zdorov'ya dlya patsientov s arterial'noy gipertoniey [Efficiency of the School of Health for Patients with Arterial Hypertension]. *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov* [Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples]. 2013. №4, pp. 29–31.
3. Vologdina I.V., Fedorets V.N., Poroshina E.G. Otsenka psichosomaticheskikh osobennostey i kachestva zhizni u patsientov starcheskogo vozrasta s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Assessment of psychosomatic features and quality of life in patients of senile age with chronic heart failure]. *Klinicheskaya bol'nitsa* [Clinical Hospital]. 2012. № 2–3, pp. 45–48.

4. Vologdina I.V., Min'ko B.A., Krylova M.P., Poroshina E.G. Kachestvo zhizni i trevozhno-depressivnye narusheniya u bol'nykh pozhilogo vozrasta s fibrillyatsiyey predserdiy [Quality of life and anxiety-depressive disorders in elderly patients with atrial fibrillation]. *Vestnik Mezhnatsional'nogo tsentra issledovaniya kachestva zhizni* [Bulletin of the Interethnic Center for Quality of Life Research]. 2016. № 27–28, pp. 37–43.
5. Garganeeva N.P., Petrova M.M., Evsyukov A.A. i dr. Vliyanie depressii na techenie ishemiicheskoy bolezni serdtsa i kachestvo zhizni patsientov [Influence of depression on the course of coronary heart disease and quality of life of patients]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine]. 2014. № 12, pp. 30–37.
6. Davydov E.L., Goryanets D.I., Kozhevnikov I.A. i dr. Osobennosti predstavleniy o problemakh zhizni s arterial'noy gipertoniey patsientov starshikh vozrastnykh grupp [Peculiarities of ideas about life problems with arterial hypertension in patients of older age groups]. *Meditsinskiy vestnik MVD* [Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs]. 2012. № 5 (60), pp. 25–30.
7. Davydov E.L., Yaskevich R.A., Kusaev V.V., Alekseev I.A. Problemy priverzhenosti k lecheniyu patsientov starshikh vozrastnykh grupp s arterial'noy gipertoniey v g. Krasnoyarske v ramkakh organizatsionno-funktsional'noy modeli mediko-sotsial'noy pomoshchi [Problems of adherence to treatment of patients of older age groups with arterial hypertension in Krasnoyarsk within the framework of the organizational and functional model of medical and social care]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2016. № 5–3, pp. 285–289.
8. Davydov E.L., Yaskevich R.A., Mazharov V.F. Faktory, prep'yatstvuyushchie priobreteniyu patsientami starshikh vozrastnykh grupp lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya arterial'noy gipertonii [Factors hindering the acquisition by patients of older age groups of medicines for the treatment of arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2016. № 5–3, pp. 290–295.
9. Kadyrova D.A., Safokhonov D.T., Ganieva F.S., Ishankulova G.A. Kachestvo zhizni bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noy gipertoniey [Quality of life of elderly and senile patients with arterial hypertension]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2014. № 3, pp. 58–61.
10. Kornilova M.V. Kachestvo zhizni i sotsial'nye riski pozhilykh [Quality of life and social risks of the elderly]. *Sovremennye issledovaniya sotsial'nykh problem* [Modern research of social problems]. 2011. V. 7. №3, pp. 78–88.
11. Melekhin A.I. Kachestvo zhizni v pozhilom i starcheskom vozraste: problemnye voprosy [Quality of life in the elderly and senile age: problematic issues].

- Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya* [Contemporary foreign psychology]. 2016. V. 5. № 1, pp. 53–63.
12. Plavunov N.F., Fomina A.V. Izuchenie informirovannosti patsientov, poseshchayushchikh shkolu arterial'noy gipertonii, o svoem zabolevanii [Studying the awareness of patients visiting the school of arterial hypertension about their disease]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine]. 2004. № 2, pp. 81–82.
 13. Pristupa E.N., Pavlova Yu.A. Issledovanie kachestva zhizni raznykh vozrastnykh grupp naseleniya [The study of the quality of life of different age groups of the population]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii* [Science and sport: modern trends]. 2013. V.1. № 1, pp. 12–21.
 14. Remizov E.V., Davydov E.L., Korepina T.V. Problemy kachestva zhizni patsientov starshikh vozrastnykh grupp s arterial'noy gipertoniey [Problems of quality of life of patients of older age groups with arterial hypertension]. *Voeno-meditsinskiy zhurnal* [Military Medical Journal]. 2012. № 5. P. 64.
 15. Tikhonova N.V., Dobretsova E.A., Astanina N.G., Il'yushenko V.M. Psikhologicheskiy aspekt kachestva zhizni pozhilogo naseleniya Krasnoyarskogo kraya [Psychological aspect of the quality of life of the elderly population of the Krasnoyarsk Territory]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and education in Siberia]. 2014. № 4. P. 64.
 16. Filimonova L.A., Davydov E.L., Yaskevich R.A. Psikhosomaticheskie problemy patsientov starshikh vozrastnykh grupp s arterial'noy gipertoniey [Psychosomatic problems of patients of older age groups with arterial hypertension]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016. № 3. P. 106.
 17. Khar'kov E.I., Davydov E.L. Osobennosti kachestva zhizni i psikhologicheskies kharakteristiki bol'nykh pozhilogo vozrasta s zabolevaniyami serdechno-sosudistoy sistemy i puti korrektsii poslednikh [Peculiarities of quality of life and psychological characteristics of elderly patients with diseases of the cardiovascular system and ways of correction of the latter]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Cardiology Journal]. 2010. № 3(83), pp. 53–57.
 18. Khar'kov E.I., Davydov E.L., Grinshteyn Yu.I., Kusaev V.V. Osobennosti farmakoterapii v pozhilom i starcheskom vozraste. Soobshchenie II [Features of pharmacotherapy in the elderly and senile age. Communication II]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2010. V. 99. №8, pp. 174–177.

19. Khar'kov E.I., Davydov E.L., Shul'min A.V. Pozhiloy patsient i arterial'naya gipertoniya: osobennosti techeniya i terapii (Soobshchenie I) [Elderly patient and arterial hypertension: features of the course and therapy (Report I)]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2010. № 3(63), pp. 3–8.
20. Khar'kov E.I., Davydov E.L., Shul'min A.V. Pozhiloy patsient i arterial'naya gipertoniya: osobennosti techeniya i terapii (Soobshchenie II) [Elderly patient and arterial hypertension: features of the course and therapy (Report II)]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2010. № 3(65), pp. 3–7.
21. Shul'min A.V., Tikhonova N.V., Averchenko E.A. i dr. Kachestvo zhizni naseleniya kak komponent perspektivnogo razvitiya munitsipal'nogo zdravookhraneniya [The quality of life of the population as a component of the prospective development of municipal public health]. *Meditsina v Kuzbasse* [Medicine in the Kuzbass]. 2011. № 2, pp. 8–12.
22. Shupina M.I., Loginova E.N. Perspektivy ispol'zovaniya obrazovatel'nykh programm v nemedikamentoznoy korrektsii arterial'noy gipertonii [Prospects of using educational programs in non-drug correction of arterial hypertension]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2007. V.88. №5. prilozhenie, pp. 160–164.
23. Shcherbakova E.M. Rossiya: predvaritel'nye demograficheskie itogi 2016 goda (chast' II) [Russia: preliminary demographic results of 2016 (Part II)]. *Demoskop Weekly* [Demoscope Weekly]. 2017. № 717–718, pp. 21–30.
24. Yaskevich R.A. Osobennosti pokazateley kachestva zhizni v razlichnye periody readaptatsii k novym klimaticheskim usloviyam u pozhilykh migrantov Kraynego Severa s arterial'noy gipertoniey [Features of quality of life indicators in different periods of readaptation to new climatic conditions in elderly migrants of the Far North with arterial hypertension]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2017. V. 23. № 9–10, pp. 81–83.
25. Yaskevich R.A., Davydov E.L. Mediko-sotsial'nye problemy kachestva zhizni gerontov s arterial'noy gipertoniey [Medico-social problems of the quality of life of Gerontians with arterial hypertension]. *Sovremennyye traektorii razvitiya sotsial'noy sfery: obrazovanie, opyt, problemy, nauka, tendentsii, perspektivy* [Modern trajectories of development of the social sphere: education, experience, problems, science, trends, perspectives]. 2017, pp. 154–158.
26. Yaskevich R.A., Davydov E.L. Podkhody k obucheniyu v "shkole patsienta s arterial'noy gipertoniey" v pozhilom i starcheskom vozraste i ikh vliyanie na kachestvo zhizni [Approaches to training in the "school of a patient with arterial hypertension" in the elderly and senile age and their impact on the quality of life]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016. № 12–1, pp. 66–70.

27. Yaskevich R.A., Derevyannykh E.V., Polikarpov L.S. i dr. Otsenka kachestva zhizni u pozhilykh migrantov Kraynego Severa v period readaptatsii k novym klimaticheskim usloviyam [Evaluation of the quality of life in elderly migrants of the Far North during the period of readaptation to new climatic conditions]. *Uspekhi gerontologii* [Successes of gerontology]. 2013. V. 26. № 4, pp. 652–657.
28. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analiz chastoty i struktury zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy u migrantov Kraynego Severa v period readaptatsii k novym klimaticheskim usloviyam [Analysis of the frequency and structure of diseases of the cardiovascular system in the migrants of the Far North in the period of adaptation to new climatic conditions]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture]. 2017. V. 9. № 4–2. P. 41–58.
29. Artyukhov I.P., Grinshtein Y.I., Petrova M.M. et al. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017. Vol. 17(1). P. 138.
30. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N. et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2015. Vol. 134, pp. 441–450.
31. Theodorou M., Kaitelidou D., Galanis P., et al. Quality of Life Measurement in Patients with Hypertension in Cyprus. *Hellenic J. Cardiol*. 2011. Vol. 52, pp. 407–415.
32. Wan C., Jiang R., Tu X.M., et al. The hypertension scale of the system of Quality of Life Instruments for Chronic Diseases, QLICD-HY: a development and validation study. *Int J. Nurs Stud*. 2012. Vol. 49. №4, pp. 465–480.
33. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) – Fact sheet. 2017. [Cited 4 Sep 2017]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
34. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analysis of the incidence and structure of the cardiovascular system diseases in the far north migrants over the period of readaptation to the new climatic conditions. *V mire nauchnykh otkrytiy*. 2017. V. 9. № 4–2, pp. 59–73.
35. Yaskevich R.A., Polikarpov L.S., Gogolashvili N.G. et al. Estimation of the quality of life in elderly migrants of the Far North in the period of readaptation to new climatic conditions. *Advances in Gerontology*. 2014. V. 4. № 3, pp. 213–217.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Алексеев Игорь Александрович, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии

*ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская
Федерация
alexeevia@mail.ru*

Харьков Евгений Иванович, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии, доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
harkov-50@mail.ru

Иванов Александр Геннадьевич, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
ivanov-ag@list.ru

Яскевич Роман Анатольевич, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, ведущий научный сотрудник группы патологии сердечно-сосудистой системы, кандидат медицинских наук, доцент ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
cardio@imprn.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gre-ll@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Alekseev Igor Alexandrovich, Post-Graduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy 1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
alexeevia@mail.ru

Kharkov Evgeniy Ivanovich, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Doctor of Medical Sciences, Professor
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy 1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
harkov-50@mail.ru

Ivanov Aleksandr Gennadievich, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Candidate of Medical Science, Docent
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy 1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
ivanov-ag@list.ru

Yaskevich Roman Anatolyevich, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy, Leading Researcher of the Group Pathology of the Cardiovascular System, Candidate of Medical Science, Docent
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy; Scientific Research Institute of medical problems of the North
1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
cardio@impn.ru

Moskalenko Olga Leonidovna, Senior Researcher, Candidate of Biological Sciences
Scientific Research Institute of medical problems of the North
3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
gre-ll@mail.ru

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-223-244

УДК 616.12-008.331.1: 616-08-039.32

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, СТРУКТУРА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И КОМПЛАЕНТНОСТЬ СРЕДИ ВРАЧЕЙ КРУПНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ГОРОДА КРАСНОЯРСКА

*Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А.,
Москаленко О.Л.*

Цель. Изучение частоты встречаемости, структуры артериальной гипертензии (АГ) и комплаентности среди врачей крупной клинической больницы г. Красноярска.

Материалы и методы. Обследовано 317 врачей в возрасте от 23 до 77 лет. Обследование включало анкетирование, клинические, инструментальные, функциональные и лабораторные методы исследования, изучение приверженности к лечению АГ.

Результаты. По данным проведенного исследования частота встречаемости АГ среди обследованных врачей составила 43,2% и не превышала среднероссийский уровень. Данный показатель был существенно выше среди мужчин врачей, в сравнении с женщинами. Указанное гендерное отличие особенно выражено в возрастной группе 20–29 лет и 30–39 лет. Среди анестезиологов, реаниматологов и врачей лучевой диагностики АГ встречалась чаще по сравнению с врачами других специальностей. У врачей не зависимо от пола чаще отмечалась АГ I степени. Несмотря на достаточно высокую информированность о методах профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, показатели приверженности к лечению АГ были ниже среднероссийского уровня. Врачи хирургических отделений имели самые низкие показатели осведомленности и комплаентности, в сравнении с врачами других специальностей.

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы о высокой распространенности АГ среди врачей.

Ключевые слова: врачи; артериальная гипертензия; комплаентность; осведомленность.

FREQUENCY OF MEETING, STRUCTURE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND COMPLICATION AMONG DOCTORS OF LARGE CLINICAL HOSPITAL OF KRASNOYARSK CITY

*Derevyannich E.V., Balashova N.A., Yaskevich R.A.,
Moskalenko O.L.*

The purpose of the study. Study of incidence, structure of arterial hypertension and compliance among doctors of a large clinical hospital in Krasnoyarsk.

Materials and methods. A total of 317 physicians aged 23 to 77 years were examined. The examination included a questionnaire, clinical, instrumental, functional and laboratory methods of research, the study of adherence to the treatment of hypertension.

Results. According to the study, the incidence of hypertension among the examined doctors was 43.2% and did not exceed the average Russian level. This figure was significantly higher among male doctors compared to women. This gender difference is particularly pronounced in the age group 20–29 years and 30–39 years. Among anesthesiologists, intensive care specialists and physicians radiological diagnosis of hypertension was more common compared with physicians of other specialties. The doctors regardless of sex were more often noted grade 1 hypertension. Despite the rather high awareness of methods of prevention and treatment of cardiovascular diseases, received in the framework of professional education, the indicators of adherence to the treatment of hypertension were lower than the average Russian level. Doctors of surgical departments had the lowest indicators of awareness and compliance, in comparison with doctors of other specialties.

Conclusion. The results of the study allow to draw conclusions about the high prevalence of hypertension among doctors.

Keywords: doctors; arterial hypertension; compliance; awareness.

Введение

Несмотря на некоторый прогресс в профилактике и лечении хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), болезни системы кровообращения (БСК) остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности во многих странах мира [29, эл. ресурс; 31, с. 483–7], в том числе и в России [2, с. 4–14; 3, с. 551–559; 19, с. 123–125; 28, с. 17:138].

Артериальная гипертония (АГ) является одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, с. 4-143; 19, с. 123-125; 28, с. 17:138]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 25% взрослого населения в мире имеет АГ, и этот показатель, по прогнозам, увеличится к 2025 году до 29% [32, эл. ресурс]. В формировании стратегии профилактики АГ, изучение региональных особенностей распространенности и выраженности факторов риска (ФР) АГ [3, с. 551-559; 18, с. 92-95; 19, с. 123-125, 34, с. 15], является одним из ключевых вопросов при разработке эффективных систем скрининга и контроля АГ среди населения различных регионов страны и в том числе среди жителей Сибири и Крайнего Севера [17, с. 55-57; 18, с. 92-95; 24, с. 94-96; 26, с. 41-58; 27, с. 346-348; 33, с. 59-73].

Результаты проведенных исследований свидетельствует о недостаточной первичной профилактике АГ, как на популяционном уровне, так и среди лиц высокого риска [4, с. 285-289; 5, с. 290-295; 23, эл. ресурс]. Среди причин такой ситуации – недостаточная приверженность пациентов АГ к терапии [4, с. 285-289; 10, с. 48-52; 11, с. 21-23; 20, эл. ресурс]. Одним из важнейших факторов формирования здоровья населения, является состояние здравоохранения и здоровья его работников, призванных укреплять и поддерживать здоровье всего населения страны [12, с. 137-144; 13, с. 54-58; 14, с. 12-24; 15, с. 38-42; 22, с. 5-9]. Именно поэтому состоянию здоровья медицинских работников в последнее время уделяется повышенное внимание [9, с. 26-46; 16, с. 72-82; 21, с. 126-131; 25, с. 28-32; 30, с. 1659-1662; 31, с. 483-7], при этом существующие исследования в основном посвящены изучению распространенности среди медицинского персонала сердечно-сосудистой патологии [1, с. 52-5; 6, с. 10-33; 7, с. 89-92; 8, с. 130-139]. В связи с этим большой интерес представляют данные о частоте встречаемости АГ, особенностях приверженности к лечению среди врачей крупной городской клинической больницы.

Цель работы

Изучить частоту встречаемости, структуру артериальной гипертонии и комплаентность среди врачей крупной клинической больницы города Красноярска.

Объект и методы исследования

Объектом исследования были врачи крупной клинической больницы города Красноярска. Всего обследовано 317 пациентов, средний возраст

41,9 [95%ДИ: 40,5–43,4] года, из них 142 женщины (средний возраст: 41,2 [95%ДИ: 39,4–42,9] года) и 175 мужчин (средний возраст: 42,9 [95%ДИ: 40,5–45,3] года) ($p=0,57$).

Протокол исследования включал: осмотр, интервьюирование, анкетирование, двукратное измерение артериального давления, эхокардиографию, электрокардиографию, антропометрию, определение биохимических показателей сыворотки крови.

Приверженность к лечению АГ оценивали по общепринятой методике Мориски-Грина (Morisky D. et al., 1986) которая включает 4 вопроса. Каждый ответ «нет» оценивался в 1 балл. Комплаентными (приверженными) считались больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла, и менее считались неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.1. Полученные данные представлены в виде средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди обследованных врачей частота встречаемости АГ составила 43,22% [95%ДИ: 37,76–49,00], что не превышает среднероссийский уровень (44,0%) [2, с. 4–14] и ниже показателей распространенности АГ в Красноярском крае – 49,4% [3, с. 551–559]. Среди обследованных мужчин частота встречаемости АГ была выше: 48,6% [95%ДИ: 41,17–48,57] в сравнении с женщинами 36,6% [95%ДИ: 28,70–36,62] ($p=0,021$). Полученные результаты о распространенности АГ среди врачей сопоставимы с данными Карамновой Н.С. с соавт. (2009), согласно которых распространенность АГ среди обследованных составила 44% [13, с. 54–58] и с результатами, полученными в ходе проведенных исследования среди врачей, работающих в ЛПУ г. Ростова на Дону и области, 44% среди мужчин и 31,2% у женщин [22, с. 5–9]. Как показали результаты исследования Шальной С.А. и соавт. (2008), российские врачи-мужчины страдают АГ в 32,1%, женщины – 30,3% [25, с. 28–32].

При сравнении исследуемых групп в зависимости от возраста установлено, что мужчины в возрасте 20–29 лет (25,0% 95%ДИ: 10,86–25,00) и 30–39 лет (38,9% 95% ДИ: 25,89–46,74) болеют чаще АГ, чем женщины (9,1% 95%ДИ: 0,49–14,17) ($p=0,05$) и (2,8% 95%ДИ: 3,14–23,57) ($p=0,003$) (табл. 1), т.е. становление АГ начинается раньше. Наибольшая частота встречаемости АГ среди женщин отмечена в возрасте 50–59 лет (80,0% 95%ДИ: 64,32–80,0) и 60 лет и старше (69,7% 95%ДИ: 50,76–69,57) соответственно.

Таблица 1.

**Частота встречаемости АГ среди мужчин и женщин
в различных возрастных группах**

Возрастные группы (лет)	Всего		Мужчины		Женщины		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. 20–29	10	7,3	9	25,0	1	2,8	$P_{м,ж} = 0,05$
2. 30–39	24	17,5	21	38,9	3	9,1	$P_{м,ж} = 0,003$
3. 40–49	40	29,2	28	63,6	12	48,0	$P_{м,ж} = 0,15$
4. 50–59	35	25,5	15	55,6	20	80,0	$P_{м,ж} = 0,006$
5. 60 и старше	28	20,4	12	85,7	16	69,7	$P_{м,ж} = 0,02$
p	$p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$ $p_{1,5}=0,001$ $p_{2,3}=0,016$	$p_{2,4}=0,071$ $p_{2,5}=0,322$ $p_{3,4}=0,294$ $p_{3,5}=0,062$ $p_{4,5}=0,195$	$p_{1,2}=0,013$ $p_{1,3}=0,0003$ $p_{1,4}=0,135$ $p_{1,5}=0,321$ $p_{2,3}=0,155$	$p_{2,4}=0,174$ $p_{2,5}=0,06$ $p_{3,4}=0,017$ $p_{3,5}=0,003$ $p_{4,5}=0,338$	$p_{1,2}=0,309$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,0001$ $p_{1,5}=0,0001$ $p_{2,3}=0,011$	$p_{2,4}=0,0001$ $p_{2,5}=0,001$ $p_{3,4}=0,068$ $p_{3,5}=0,254$ $p_{4,5}=0,268$	

Резюмируя вышеизложенное следует отметить, что о у мужчин врачей АГ регистрируется значительно чаще (48,6% против 36,6%), особенно в более молодом возрасте (20–29 лет и 30–39 лет) в сравнении с врачами женщинами, что согласуется с общероссийской тенденцией [2, с. 4–14; 3, с. 551–559]. Так по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае у мужчин была выше (56,3% против 43,7%) и закономерно увеличивалась с возрастом (с 30,4% до 72,1%) [3, с. 551–559]. Указанное гендерное отличие особенно было выражено в самой молодой возрастной группе 25–34 года, однако по мере приближения к возрасту 65 лет распространенность

АГ среди мужчин и женщин нивелировалась за счет опережающего прироста числа больных АГ среди женщин [3, с. 551–559]. Распределение величины АД у участников исследования в Томской области также показало четкую зависимость АД от возраста обследуемых [15, с. 38–42]. Выявлена положительная корреляционная зависимость между возрастом медработников и уровнем систолического ($p=0,436$) и диастолического АД ($p=0,297$). Наибольшее число лиц с АГ и повышенным АД (высокое нормальное АД) выявлено в группе лиц старше 50 лет [15, с. 38–42].

При анализе частоты встречаемости АГ среди врачей различных специальностей установлено, что среди анестезиологов, реаниматологов и врачей лучевой диагностики АГ встречалась чаще по сравнению с врачами других специальностей (табл. 2).

Таблица 2.

Частота встречаемости АГ у врачей различных специальностей

Врачи	Всего		Мужчины		Женщины		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Терапевты	43	34,4	10	25	33	38,8	$P_{м,ж} = 0,117$
2. Хирурги	65	46,1	54	52,9	11	28,2	$P_{м,ж} = 0,007$
3. Анестезиолог и реаниматолог.	20	57,1	13	59,1	7	53,8	$P_{м,ж} = 0,518$
4. Лучевой диагностики	9	56,2	8	73	1	20	$P_{м,ж} = 0,043$
p	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{1,4}=0,0001$	$p_{2,3}=0,0001$ $p_{2,4}=0,0001$ $p_{3,4}=0,024$	$p_{1,2}=0,0001$ $p_{1,3}=0,327$ $p_{1,4}=0,402$	$p_{2,3}=0,0001$ $p_{2,4}=0,0001$ $p_{3,4}=0,176$	$p_{1,2}=0,0001$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$	$p_{2,3}=0,218$ $p_{2,4}=0,002$ $p_{3,4}=0,029$	

Проводился анализ частоты встречаемости АГ среди врачей различных специальностей в зависимости от пола (табл. 2). Среди врачей терапевтов мужчин и женщин значимых отличий в частоте встречаемости АГ не выявлено, однако наблюдалась тенденция в большей частоте встречаемости АГ у женщин 38,8% [95%ДИ: 28,46–38,82] против 25% [95%ДИ: 11,58–25,00%] у мужчин ($p=0,15$). У анестезиологов АГ наблюдалась одинаково часто как у мужчин, так и у женщин и составила 59,1% [95%ДИ: 38,55–59,09] и 53,8% [95%ДИ: 26,75–53,85] соответственно ($p=0,9$). Врачи хирурги мужчины чаще страдают АГ, чем женщины: 51,9% [95%ДИ: 43,25–52,94] против 28,2% [95%ДИ: 14,08–28,2] ($p=0,01$) соответствен-

но. Аналогичные данные были получены при сравнении врачей лучевой диагностики: у мужчин 72,7% [95%ДИ: 43,44–90,25] и женщин 20% [95%ДИ: 3,62–62,45] соответственно ($p=0,043$). По полученным данным частота встречаемости АГ была выше у врачей мужчин хирургов и лучевой диагностики в сравнении с врачами женщинами.

При сравнении средних значений систолического и диастолического АД между мужчинами и женщинами установлено, что у мужчин уровни САД и ДАД было выше и составили для САД: 145,53 [95%ДИ: 142,71–148,35] мм рт. ст. против 140,42 [95%ДИ: 134,47–146,38] мм рт. ст. ($p=0,054$), для ДАД: 92,89 [95%ДИ: 90,90–94,88] мм рт.ст. и 88,11 [95%ДИ: 85,01–91,22] мм рт. ст. ($p=0,006$) соответственно.

Среди врачей терапевтов у мужчин среднее САД составляет 146,61 [95%ДИ: 137,24–155,99] рт.ст., ДАД 95,38 [95%ДИ: 88,79–101,97] мм рт.ст., у женщин 142,29 [95%ДИ: 122,76–161,81] мм рт.ст., ДАД 88,57 [95%ДИ: 78,97–98,17] мм.рт.ст. ($p=0,19$). Среди врачей хирургов у мужчин САД 144,40 [95%ДИ: 135,33–153,47] мм рт.ст., ДАД 89,40 [95%ДИ: 83,22–95,58] мм рт.ст., у женщин САД 139,64 [95%ДИ: 131,31–147,96] мм рт.ст., ДАД 88,42 [95%ДИ: 83,94–92,91] мм рт.ст. ($p=0,001$). Среди мужчин врачей анестезиологов и реаниматологов САД 145,07 [95%ДИ: 141,89–148,25] мм рт.ст., ДАД 92,96 [95%ДИ: 90,46–95,46] мм рт.ст., у женщин 140,91 [95%ДИ: 129,42–152,39] мм рт.ст., ДАД 86,54 [95%ДИ: 81,62–91,47] мм рт.ст. ($p=0,12$). Среди врачей лучевой диагностики у мужчин САД 148,25 [95%ДИ: 131,66–164,84] мм рт.ст., ДАД 92,75 [95%ДИ: 86,37–99,13] мм рт.ст., у женщин 148 мм рт.ст., ДАД 92,0 мм рт.ст. ($p=0,12$).

У врачей мужчин хирургов значения САД и ДАД выше, чем у врачей женщин хирургов. Гендерных различий среди врачей других специальностей по уровням АД не выявлено.

При распределении АД в зависимости от уровня в соответствии с классификацией (ВОЗ/МОАГ 2013 г.) у врачей не зависимо от пола чаще отмечалась АГ 1 степени (48,2% 95%ДИ: 39,81–48,18) ($p=0,001$) (табл. 3).

Осведомлённость о наличии АГ среди обследованных врачей составила 67,15% [95%ДИ: 57,56–67,15]. Наибольшая осведомленность среди обследованных приходилась на возрастную группу 50–59 лет (80,0% 95%ДИ: 66,7–80,0) и 60 лет и старше (89,3% 95%ДИ: 77,8–89,3) (табл. 4).

Среди женщин показатель осведомленности о заболевании был выше, чем у мужчин: 86,54% [95%ДИ: 76,57–86,54] и 55,29% [95%ДИ: 41,08–73,82] ($p=0,001$) соответственно. У женщин наибольшая осведомленность приходилась на возрастные группы 50–59 лет (85,0% 95%ДИ: 69,3–85,0)

и 60 лет и старше (100,0% 95%ДИ: 80,6–100,0) и была выше в сравнении с мужчинами в этих возрастных группах: (73,3% 95%ДИ: 50,9–73,3) ($p=0,006$) и (75,0% 95%ДИ: 50,5–75,0) ($p=0,044$) соответственно (табл. 4).

Таблица 3.

**Распределение АД в зависимости от уровня
в соответствии с классификацией АГ**

	Всего		Мужчины		Женщины		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. АГ 1 ст.	66	48,2	39	45,9	27	51,9	$P_{м,ж} = 0,305$
2. АГ 2 ст.	39	28,5	25	29,4	14	26,9	$P_{м,ж} = 0,456$
3. АГ 3 ст.	17	12,4	12	14,1	5	9,6	$P_{м,ж} = 0,310$
4. ИСАГ	15	10,9	9	10,6	6	11,5	$P_{м,ж} = 0,536$
<i>p</i>	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$	$p_{2,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,001$ $p_{3,4}=0,425$	$p_{1,2}=0,019$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$	$p_{2,3}=0,012$ $p_{2,4}=0,001$ $p_{3,4}=0,321$	$p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}=0,0001$ $p_{1,4}=0,0001$	$p_{2,3}=0,020$ $p_{2,4}=0,399$ $p_{3,4}=0,499$	

Уровень осведомленности о наличии АГ среди обследованных врачей в нашем исследовании был несколько ниже (67,15%) чем в среднем по России (73,1%) [2], среди обследованных лиц с АГ в Красноярском крае (77,9%) [3, с. 551–559] и исследовании врачей в рамках проекта «Здоровье и образование врача» (84%) [12, с. 137–144].

Таблица 4.

**Осведомленность о наличии АГ среди мужчин и женщин
в зависимости от возраста**

Возрастные группы (лет)	Всего		Мужчины		Женщины		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. 20–29	4	40,0	3	33,3	1	100,0	$P_{м,ж} = 0,400$
2. 30–39	10	41,7	9	42,9	1	33,3	$P_{м,ж} = 0,044$
3. 40–49	25	62,5	16	57,1	9	75,0	$P_{м,ж} = 0,090$
4. 50–59	28	80,0	11	73,3	17	85,0	$P_{м,ж} = 0,006$

Окончание табл. 4.

5. 60 и старше	25	89,3	9	75,0	16	100,0	$P_{м,ж} = 0,044$
6. Всего	92	67,1	47	55,3	45	86,5	$P_{м,ж} = 0,001$
p	$p_{1,2}=0,617$ $p_{1,3}=0,176$ $p_{1,4}=0,019$ $p_{1,5}=0,004$ $p_{2,3}=0,087$	$p_{2,4}=0,003$ $p_{2,5}=0,001$ $p_{3,4}=0,079$ $p_{3,5}=0,012$ $p_{4,5}=0,259$	$p_{1,2}=0,165$ $p_{1,3}=0,483$ $p_{1,4}=0,542$ $p_{1,5}=0,493$ $p_{2,3}=0,129$	$p_{2,4}=0,007$ $p_{2,5}=0,005$ $p_{3,4}=0,064$ $p_{3,5}=0,044$ $p_{4,5}=0,515$	$p_{1,2}=0,505$ $p_{1,3}=0,571$ $p_{1,4}=0,210$ $p_{1,5}=0,178$ $p_{2,3}=0,129$	$p_{2,4}=0,007$ $p_{2,5}=0,005$ $p_{3,4}=0,064$ $p_{3,5}=0,044$ $p_{4,5}=0,515$	

Анализ осведомленности о АГ среди врачей различных специальностей показал, что осведомлены о наличии АГ 76,7% [95%ДИ: 64,1–76,7] врачей терапевтических отделений, 58,4% [95%ДИ: 46,5–58,5] врачей хирургических отделений, 70,0% [95%ДИ: 49,9–94,0] анестезиологов-реаниматологов, 77,0% [95%ДИ: 50,6–77,8] врачей лучевой диагностики, при этом во всех отделениях отмечалась большая осведомленность у женщин в сравнении с мужчинами (табл. 5).

При анализе приверженности 137 врачей приему антигипертензивных препаратов (АГП) с использованием опросника Мориски- Грина оказалось, что комплаентны лечению 46,7% [95%ДИ: 38,56–55,05] (табл. 6). При этом количество женщин врачей с максимальным баллом комплаентности (4) составило 63,5% [95%ДИ: 50,4–63,5], мужчин 36,5% [95%ДИ: 26,2–36,5] соответственно.

Таблица 5.

Осведомленность о наличии АГ у врачей различных специальностей

Врачи	Всего		Мужчины		Женщины		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1. Терапевты	33	76,74	5	50,00	28	84,85	$P_{м,ж} = 0,0001$
2. Хирурги	38	58,46	29	53,70	9	81,82	$P_{м,ж} = 0,0001$
3. Анестезиолог. и реаниматолог.	14	70,00	8	61,54	6	85,71	$P_{м,ж} = 0,370$
4. Лучевой диагностики	7	77,78	6	75,00	1	100,00	$P_{м,ж} = 0,025$
p	$p_{1,2}=0,038$ $p_{1,3}=0,396$ $p_{1,4}=0,559$	$p_{2,3}=0,255$ $p_{2,4}=0,231$ $p_{3,4}=0,517$	$p_{1,2}=0,0002$ $p_{1,3}=0,014$ $p_{1,4}=0,001$	$p_{2,3}=0,460$ $p_{2,4}=0,188$ $p_{3,4}=0,177$	$p_{1,2}=0,0001$ $p_{1,3}=0,009$ $p_{1,4}=0,004$	$p_{2,3}=0,096$ $p_{2,4}=0,649$ $p_{3,4}=0,273$	

Регулярно лечатся 21,2% [95%ДИ: 14,3–21,2], нерегулярно 18,2% [95%ДИ: 11,8–18,2], а адекватно лечатся всего 28,5% [95%ДИ: 20,9–28,5]. Отказ от лечения составил 21,9% [95%ДИ: 14,9–21,9]. Только около трети обследованных мужчин с АГ принимали АГП регулярно 14,1% [95%ДИ: 6,72–14,12], адекватно 20,0% [95%ДИ: 11,0%–27,1%]. Женщины врачи в два раза чаще лечатся регулярно 32,7% [95%ДИ: 10,4%–32,7%] ($p=0,009$) и адекватно 42,3% [95%ДИ: 21,6%–42,3%] ($p=0,005$) в сравнении с мужчинами (табл. 6).

Таблица 6.

**Показатели приверженности
к лечению артериальной гипертензии среди врачей**

Группы	Лечатся		Регулярно		Нерегулярно		Адекватно		Отказ	
	Абс.	%								
1. Мужчины	31	36,5	12	14,1	14	16,5	17	20,0	19	22,4
2. Женщины	33	63,5	17	32,7	11	21,2	22	42,3	11	21,2
3. Всего	64	46,7	29	21,2	25	18,2	39	28,5	30	21,9
<i>p</i>	$p_{1,2}=0,002$		$p_{1,2}=0,009$		$p_{1,2}=0,319$		$p_{1,2}=0,005$		$p_{1,2}=0,523$	

В настоящем исследовании эффективность контроля АГ среди врачей оказалась несколько ниже в сравнении с данными, полученными Ротарь О.П. с соавт. (2017) при проведении скрининга по выявлению сердечно-сосудистых факторов риска среди участников конгресса кардиологов 2016 г в Екатеринбурге, где прием АГП составил 63% [21, с. 126–131], а также в сравнении с результатами исследований Шальной С.А. с соавт. (2008) согласно которым 61,7% врачей-мужчин и 79,6% врачей-женщин с АГ принимают антигипертензивные препараты (АГП), при этом контролируют АГ 20% среди мужчин и 39,4% среди женщин [25, с. 28–32].

При изучении отношения к лечению в зависимости от возраста отмечено, что в возрастной группе 20–29 лет получают лечение всего 10% (табл. 7). В дальнейшем этот показатель увеличивается и достигает максимума в возрастной группе 60 лет и старше (67,9% 95%ДИ: 50,56–67,86).

При изучении приверженности к лечению среди врачей различных специальностей установлено, что врачи хирургических отделений имели самые низкие показатели комплаентности, в сравнении с врачами других специальностей (табл. 8). Принимали АГП 36,9% [95%ДИ: 26,23–49,08] обследованных врачей хирургов, регулярно 13,8% [95%ДИ: 5,45–13,85], адекватно 15,4% [95%ДИ: 6,61–15,38], нерегулярно 21,5% [95%ДИ: 11,54–21,54], отказавшихся от лечения 21,5% [95%ДИ: 11,54–21,54]. Среди вра-

чей различных специальностей чаще лечатся терапевты 60,5% [95%ДИ: 45,85–60,47] в сравнении с хирургами – 36,9% [95%ДИ: 25,19–36,92], анестезиологами-реаниматологами – 45,0% [95%ДИ: 11,98–44,44] и врачами лучевой диагностики – 55,6 [95%ДИ: 11,76–76,93] соответственно. Наши данные о приверженности к лечению среди врачей различных специальностей были выше, в сравнении с данными полученными Кобалавой Ж.Д. и соавт. (2010), согласно которых пропорция врачей с максимальным баллом комплаентности (4) колебалась от 22,2% среди хирургов до 38,3% среди терапевтов [14, с. 12–24].

Таблица 7.

Показатели приверженности к лечению артериальной гипертензии среди врачей различных возрастных групп

Возрастные группы	Лечатся		Регулярно		Нерегулярно		Адекватно		Отказ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. 20-29	1	10,0	1	10,0	0	0,0	1	10,0	3	30,0
2. 30-39	7	29,2	2	8,3	5	20,8	2	8,3	3	12,5
3. 40-49	18	45,0	9	22,5	6	15,0	12	30,0	9	22,5
4. 50-59	19	54,3	11	31,4	6	17,1	13	37,1	9	25,7
5. 60 и старше	19	67,9	6	21,4	8	28,6	11	39,3	6	21,4
<i>p</i>	$p_{1-2}=0,231$ $p_{1-3}=0,042$ $p_{1-4}=0,014$ $p_{1-5}=0,002$ $p_{2-3}=0,161$ $p_{2-4}=0,049$ $p_{2-5}=0,006$ $p_{3-4}=0,284$ $p_{3-5}=0,052$ $p_{4-5}=0,202$	$p_{1-2}=0,662$ $p_{1-3}=0,349$ $p_{1-4}=0,174$ $p_{1-5}=0,392$ $p_{2-3}=0,132$ $p_{2-4}=0,034$ $p_{2-5}=0,180$ $p_{3-4}=0,270$ $p_{3-5}=0,579$ $p_{4-5}=0,275$	$p_{1-2}=0,153$ $p_{1-3}=0,241$ $p_{1-4}=0,199$ $p_{1-5}=0,063$ $p_{2-3}=0,392$ $p_{2-4}=0,488$ $p_{2-5}=0,375$ $p_{3-4}=0,523$ $p_{3-5}=0,145$ $p_{4-5}=0,218$	$p_{1-2}=0,662$ $p_{1-3}=0,191$ $p_{1-4}=0,102$ $p_{1-5}=0,090$ $p_{2-3}=0,039$ $p_{2-4}=0,011$ $p_{2-5}=0,010$ $p_{3-4}=0,341$ $p_{3-5}=0,295$ $p_{4-5}=0,533$	$p_{1-2}=0,228$ $p_{1-3}=0,449$ $p_{1-4}=0,539$ $p_{1-5}=0,440$ $p_{2-3}=0,258$ $p_{2-4}=0,183$ $p_{2-5}=0,318$ $p_{3-4}=0,477$ $p_{3-5}=0,361$ $p_{4-5}=0,463$					

Низкие уровни комплаентности среди врачей хирургического профиля в нашем исследовании можно объяснить преобладанием лиц мужского пола, среди которых исходно показатели приверженности были ниже в сравнении с женщинами, а также спецификой работы. Хирургам в большей степени по сравнению с терапевтами свойственны высокая производственная нагрузка, круглосуточный режим работы с обязательными дежурствами, контакт с умирающими больными, психоэмоциональное напряжение [1, с. 52–5]. По данным исследования Кобалавы Ж.Д. и соавт. (2010) среди хирургов максимальна частота АГ и курения, более трети – 36,2%, характеризуются высоким риском сердечно-сосудистой смерти по

SCORE [14, с. 12–24]. Хирурги наименее информированы о состоянии своих ФР, значительно реже принимают АГП, меньше контролируют АД и существенно реже, чем врачи других специальностей, склонны продолжать рекомендованную медикаментозную терапию [14, с. 12–24]. Таким образом, профессиональную деятельность хирургов можно отнести к факторам риска.

Таблица 8.

**Показатели приверженности к лечению артериальной гипертензии
среди врачей различных специальностей**

Возрастные группы	Лечатся		Регулярно		Нерегулярно		Адекватно		Отказ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Терапевты	26	60,5	14	32,6	8	18,6	18	41,9	9	20,9
2. Хирурги	24	36,9	9	13,8	10	15,4	14	21,5	14	21,5
3. Анестезиолог. и реаниматолог.	9	45,0	4	20,0	4	20,0	5	25,0	5	25,0
4. Лучевой диагностики	5	55,6	2	22,2	3	33,3	2	22,2	2	22,2
5. Всего	64	46,7	29	21,2	25	18,2	39	28,5	29	21,2
<i>p</i>	$p_{1-2}=0,014$ $p_{1-3}=0,190$ $p_{1-4}=0,533$ $p_{2-3}=0,347$ $p_{2-4}=0,225$ $p_{3-4}=0,499$	$p_{1-2}=0,019$ $p_{1-3}=0,236$ $p_{1-4}=0,429$ $p_{2-3}=0,362$ $p_{2-4}=0,400$ $p_{3-4}=0,624$	$p_{1-2}=0,426$ $p_{1-3}=0,574$ $p_{1-4}=0,283$ $p_{2-3}=0,427$ $p_{2-4}=0,189$ $p_{3-4}=0,369$	$p_{1-2}=0,021$ $p_{1-3}=0,156$ $p_{1-4}=0,239$ $p_{2-3}=0,480$ $p_{2-4}=0,626$ $p_{3-4}=0,631$	$p_{1-2}=0,569$ $p_{1-3}=0,476$ $p_{1-4}=0,619$ $p_{2-3}=0,480$ $p_{2-4}=0,626$ $p_{3-4}=0,631$					

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что среди обследованных врачей частота встречаемости АГ составила 43,22% и не превышала среднероссийский уровень. Данный показатель был существенно выше среди мужчин врачей, в сравнении с женщинами. Указанное гендерное отличие особенно выражено в возрастной группе 20–29 лет и 30–39 лет. Среди анестезиологов, реаниматологов и врачей лучевой диагностики АГ встречалась чаще по сравнению с врачами других специальностей. У врачей не зависимо от пола чаще отмечалась АГ 1 степени. Несмотря на достаточно высокую информированность о методах профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, полученных в рамках профессионального образования, показатели приверженности к лечению АГ были ниже

среднероссийского уровня. Врачи хирургических отделений имели самые низкие показатели осведомленности и комплаентности, в сравнении с врачами других специальностей.

Список литературы

1. Барбараш О.Л., Башева Л.И., Смакотина С.А. и др. Факторы сердечно-сосудистого риска у врачей различных специальностей // Кардиология. 2008. №7. С. 52–5.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т.14, №4. С. 4–14.
3. Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Шабалин В.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Артериальная гипертензия. 2016. №6. С. 551–559.
4. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А., Кусаев В.В. и др. Проблемы приверженности к лечению пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертонией в г. Красноярске в рамках организационно-функциональной модели медико-социальной помощи // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5–3. С. 285–289.
5. Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А., Мажаров В.Ф. Факторы, препятствующие приобретению пациентами старших возрастных групп лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5-3. С. 290–295.
6. Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин медицинских работников крупной клинической больницы города Красноярска // В мире научных открытий. 2017. Т. 9. № 4. С. 10–33.
7. Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С., Петрова М.М. Частота артериальной гипертонии среди женщин – медицинских работников крупного промышленного города // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 4 (52). С. 89–92.
8. Деревянных Е.В., Поликарпов Л.С., Петрова М.М. Частота артериальной гипертонии среди женщин медицинских работников клинической больницы скорой медицинской помощи города Красноярска // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2008. №7. С. 130–139.

9. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А., Москаленко О.Л. Распространенность избыточной массы тела среди женщин медицинских работников крупной клинической больницы города Красноярск // В мире научных открытий. 2016. № 7 (79). С. 26–46.
10. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Возрастные особенности приверженности к лечению артериальной гипертонии у мужчин г. Красноярск // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 6–1. С. 48–52.
11. Деревянных Е.В., Яскевич Р.А. Возрастные особенности приверженности к лечению артериальной гипертонии среди медицинских работников крупной клинической больницы города Красноярск // Клиническая геронтология. 2017. Т. 23. № 9–10. С. 21–23.
12. Дроздова Л.Ю., Марцевич С.Ю., Воронина В.П. Одновременная оценка распространенности и эффективности коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди врачей и их знания современных клинических рекомендаций. Результаты проекта «Здоровье и образование врача» // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. №7(2). С. 137–144.
13. Карамнова Н.С., Калинина А.М., Григорян Ц.А. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, № 6. С. 54–58.
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Шальнова С.А. Сердечно-сосудистый риск у врачей разных специальностей. Результаты Российской многоцентровой научно-образовательной программы «Здоровье врачей России» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 4. С. 12–24.
15. Найденова Н.Е., Лобыкина Е.Н. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний у медицинских работников первичного звена здравоохранения Томской области // Профилактическая медицина. 2015. Т.18. № 2. С. 38–42.
16. Неврычева Е.В., Жмеренецкий К.В., Ноздрин Н.С. Здоровье медицинских работников // Здравоохранение Дальнего Востока. 2016. № 1 (67). С. 72–82.
17. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Иванова Е.Б. и др. Частота сердечно-сосудистой патологии, содержание микроэлементов в различных средах в условиях Севера // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2005. Т.20, № 2. С. 55–57.
18. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И. Манчук В.Т. и др. Социально-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертонии в условиях

- Севера и Сибири // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 4(52). С. 92–95.
19. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертония (распространенность, профилактика, адаптация и реадаптация к различным экологическим условиям. Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2010. 289 с.
 20. Поликарпов Л.С., Деревянных Е.В., Яскевич Р.А., Балашова Н.А. Особенности приверженности к лечению артериальной гипертонии среди женщин пожилого возраста // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14899>
 21. Ротарь О.П., Орлов А.В., Бояринова М.А. и др. Здоровье кардиологов: кто, если не они? // РКЖ. 2017. №5 (145). С. 126–131.
 22. Терентьев В.П., Чесникова А.И., Левицкая Е.С., Хлиян К.Г. Гендерные особенности состояния здоровья врачей: когортное исследование (на примере г. Ростова-на-дону и области) // Проблемы женского здоровья. 2011. Т. 6. № 2. С. 5–9.
 23. Филимонова Л.А., Яскевич Р.А., Давыдов Е.Л. Вопросы формирования и течения артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 6. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25458>
 24. Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Поликарпов Л.С., Новгородцева Н.Я. Распространенность артериальной гипертонии и избыточной массы тела среди сельского населения северных регионов // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2004. Т.19. №4. С. 94–96.
 25. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Кукушкин С.К. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. С. 28–32.
 26. Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Анализ частоты и структуры заболеваний сердечно-сосудистой системы у мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям // В мире научных открытий. 2017. Т. 9. № 4–2. С. 41–58.
 27. Яскевич Р.А. Особенности клинического течения артериальной гипертонии у мигрантов Крайнего Севера в период реадаптации к новым климатическим условиям // Кардиология на перекрестке наук Тезисы докладов. 2017. С. 346–348.
 28. Artyukhov I.P., Grinshtein Y.I., Petrova M.M. et al. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia) // BMC Cardiovascular Disorders. 2017. 17:138.

29. Bolbrinker J, Zaidi Touis L, Gohlke H, Weisser B, Kreutz R. European guidelines on lifestyle changes for management of hypertension: Awareness and implementation of recommendations among German and European physicians. *Herz*. 2017 May 22. doi: 10.1007/s00059-017-4575-0.
30. Dayoub E, Jena AB. Chronic Disease Prevalence and Healthy Lifestyle Behaviors Among U.S. Health Care Professionals. *Mayo Clinic proceedings*. 2015. 90(12), pp. 1659–1662.
31. Lerssrimongkol C., Wisetborisut A., Angkurawaranon C. et al. Active commuting and cardiovascular risk among health care workers // *Occup Med (Lond)*. 2016 Aug. 66(6):483-7.
32. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) - Fact sheet. 2017. [Cited 4 Sep 2017.] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
33. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analysis of the incidence and structure of the cardiovascular system diseases in the far north migrants over the period of readaptation to the new climatic conditions // *В мире научных открытий*. 2017. Т. 9. № 4–2, pp. 59–73.
34. Москаленко О.Л. Влияние городского техногенного загрязнения на морфофункциональное состояние юношей: автореф. дисс. канд. биол. наук. Красноярск, 2014. 18 с.

References

1. Barbarash O.L., Basheva L.I., Smakotina S.A. i dr. Faktory serdechno-sosudistogo riska u vrachev razlichnykh spetsial'nostey [Factors of cardiovascular risk in physicians of various specialties]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2008. №7, pp. 52–5.
2. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE [Arterial hypertension among persons aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE study]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2014. V.14. №4, pp. 4–14.
3. Grinshteyn Yu.I., Petrova M.M., Shabalin V.V. i dr. Rasprostranennost' arterial'noy gipertenzii v Krasnoyarskom krae po dannym epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF [The prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Territory according to the epidemiological study of the ESSE-RF]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2016. №, pp. 551–559.

4. Davydov E.L., Yaskevich R.A., Kusaev V.V. et al. Problemy priverzhennosti k lecheniyu patsientov starshikh vozrastnykh grupp s arterial'noy gipertoniey v g. Krasnoyarske v ramkakh organizatsionno-funktsional'noy modeli mediko-sotsial'noy pomoshchi [Problems of adherence to the treatment of patients of older age groups with arterial hypertension in Krasnoyarsk within the framework of the organizational and functional model of medical and social care]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2016. № 5–3, pp. 285–289.
5. Davydov E.L., Yaskevich R.A., Mazharov V.F. Faktory, prepyatstvuyushchie priobreteniyu patsientami starshikh vozrastnykh grupp lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya arterial'noy gipertonii [Factors hindering the acquisition by patients of older age groups of medicines for the treatment of arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2016. № 5–3, pp. 290–295.
6. Derevyannykh E.V., Balashova N.A., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analiz rasprostranennosti faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy sredi muzhchin meditsinskikh rabotnikov krupnoy klinicheskoy bol'nitsy goroda Krasnoyarska [An analysis of the prevalence of cardiovascular risk factors among men in the medical clinic of a major clinical hospital in the city of Krasnoyarsk]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture]. 2017. V. 9. № 4, pp. 10–33.
7. Derevyannykh E.V., Polikarpov L.S., Petrova M.M. Chastota arterial'noy gipertonii sredi zhenshchin – meditsinskikh rabotnikov krupnogo promyshlennogo goroda [The frequency of arterial hypertension among women – medical workers of a large industrial city]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2008. № 4 (52), pp. 89–92.
8. Derevyannykh E.V., Polikarpov L.S., Petrova M.M. Chastota arterial'noy gipertonii sredi zhenshchin meditsinskikh rabotnikov klinicheskoy bol'nitsy skoroy meditsinskoy pomoshchi goroda Krasnoyarska [The frequency of arterial hypertension among women of medical workers in the clinical hospital of the ambulance service of the city of Krasnoyarsk]. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina* [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine]. 2008. №7, pp. 130–139.
9. Derevyannykh E.V., Yaskevich R.A., Balashova N.A., Moskalenko O.L. Rasprostranennost' izbytochnoy massy tela sredi zhenshchin meditsinskikh rabotnikov krupnoy klinicheskoy bol'nitsy goroda Krasnoyarska [The prevalence of overweight among women medical workers of a major clinical hospital in the city of Krasnoyarsk]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture]. 2016. № 7 (79), pp. 26–46.

10. Derevyannykh E.V., Yaskevich R.A., Balashova N.A. Vozrastnye osobennosti priverzhennosti k lecheniyu arterial'noy gipertonii u muzhchin g. Krasnoyarska [Age features of adherence to the treatment of arterial hypertension in men in Krasnoyarsk]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016. № 6–1, pp. 48–52.
11. Derevyannykh E.V., Yaskevich R.A. Vozrastnye osobennosti priverzhennosti k lecheniyu arterial'noy gipertonii sredi meditsinskikh rabotnikov krupnoy klinicheskoy bol'nitsy goroda Krasnoyarska [Age features of adherence to the treatment of arterial hypertension among medical workers of a major clinical hospital in the city of Krasnoyarsk]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology]. 2017. V. 23. № 9–10, pp. 21–23.
12. Drozdova L.Yu., Martsevich S.Yu., Voronina V.P. Odnovremennaya otsenka rasprostranennosti i effektivnosti korrektsii faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy sredi vrachey i ikh znaniya sovremennykh klinicheskikh rekomendatsiy. Rezul'taty proekta «Zdorov'e i obrazovanie vracha» [Simultaneous assessment of the prevalence and effectiveness of correction of cardiovascular risk factors among physicians and their knowledge of current clinical recommendations. Results of the project “Health and education of a doctor”]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2011. №7(2), pp. 137–144.
13. Karamnova N.S., Kalinina A.M., Grigoryan Ts.A. i dr. Rasprostranennost' faktorov, formiruyushchikh summarnyy kardiovaskulyarnyy risk sredi meditsinskikh rabotnikov pervichnogo zvena zdravookhraneniya [The prevalence of factors that form the total cardiovascular risk among primary health care providers]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2009. V. 8. № 6, pp. 54–58.
14. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Shal'nova S.A. Serdechno-sosudisty risk u vrachey raznykh spetsial'nostey. Rezul'taty Rossiyskoy mnogotsentrovoy nauchno-obrazovatel'noy programmy «Zdorov'e vrachey Rossii» [Cardiovascular risk in doctors of different specialties. Results of the Russian multicenter scientific and educational program “Health of Russian doctors”]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2010. № 4, pp. 12–24.
15. Naydenova N.E., Lobykina E.N. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy u meditsinskikh rabotnikov pervichnogo zvena zdravookhraneniya Tomskoy oblasti [Prevalence of non-infectious disease risk factors among primary health care providers in the Tomsk region]. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive medicine]. 2015. V.18. № 2, pp. 38–42.

16. Nevrycheva E.V., Zhmerenetskiy K.V., Nozdrina N.S. Zdorov'e meditsinskih rabotnikov [Health of medical workers]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka* [Health of the Far East]. 2016. № 1 (67), pp. 72–82.
17. Polikarpov L.S., Khamnagadaev I.I., Ivanova E.B. i dr. Chastota serdechno-sosudistoy patologii, sodержanie mikroelementov v razlichnykh sredakh v usloviyakh Severa [The frequency of cardiovascular pathology, the content of trace elements in various environments in the North]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk)* [Siberian Medical Journal (Tomsk)]. 2005. V.20. № 2, pp. 55–57.
18. Polikarpov L.S., Khamnagadaev I.I. Manchuk V.T. et al. Sotsial'no-epidemiologicheskaya kharakteristika arterial'noy gipertonii v usloviyakh Severa i Sibiri [Socio-epidemiological characteristics of arterial hypertension in the conditions of the North and Siberia]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2008. № 4(52), pp. 92–95.
19. Polikarpov L.S., Khamnagadaev I.I., Yaskevich R.A., Derevyannykh E.V. *Arterial'naya gipertoniya (rasprostranennost', profilaktika, adaptatsiya i readaptatsiya k razlichnym ekologicheskim usloviyam* [Arterial hypertension (prevalence, prophylaxis, adaptation and adaptation to various ecological conditions]. Krasnoyarsk: Izdatel'stvo KrasGMU. 2010. 289 p.
20. Polikarpov L.S., Derevyannykh E.V., Yaskevich R.A., Balashova N.A. Oso-bennosti priverzhennosti k lecheniyu arterial'noy gipertonii sredi zhenshchin pozhilogo vozrasta [Features of adherence to the treatment of arterial hypertension among women of advanced age]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2014. №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14899>
21. Rotar' O.P., Orlov A.V., Boyarinova M.A. et al. Zdorov'e kardiologov: kto, esli ne oni? [Health of cardiologists: who, if not they?]. *RKZh* [RQF]. 2017. №5 (145), pp. 126–131.
22. Terent'ev V.P., Chesnikova A.I., Levitskaya E.S., Khliyan K.G. Gendernye osobennosti sostoyaniya zdorov'ya vrachey: kogortnoe issledovanie (na primere g. Rostova-na-donu i oblasti) [Gender features of the state of health of doctors: cohort study (on the example of Rostov-on-Don and the region)]. *Problemy zhenskogo zdorov'ya* [Problems of female health]. 2011. V.6. №2, pp. 5–9.
23. Filimonova L.A., Yaskevich R.A., Davydov E.L. Voprosy formirovaniya i tehneniya arterial'noy gipertonii v pozhilom i starcheskom vozraste [Questions of formation and course of arterial hypertension in elderly and senile age]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016. № 6. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25458>

24. Khamnagadaev I.I., Yaskevich R.A., Polikarpov L.S., Novgorodtseva N.Ya. Rasprostranennost' arterial'noy gipertonii i izbytochnoy massy tela sredi sel'skogo naseleniya severnykh regionov [The prevalence of arterial hypertension and overweight among rural population of northern regions]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (g. Tomsk)* [Siberian Medical Journal (Tomsk)]. 2004. V.19. №4, pp. 94–96.
25. Shal'nova S.A., Oganov R.G., Deev A.D., Kukushkin S.K. Zdorov'e rossiyskikh vrachey. Kliniko-epidemiologicheskiy analiz [The health of Russian doctors. Clinical and epidemiological analysis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2008. V. 7. №6, pp. 28–32.
26. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analiz chastoty i struktury zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy u migrantov Kraynego Severa v period readaptatsii k novym klimaticheskim usloviyam [Analysis of the frequency and structure of diseases of the cardiovascular system in the migrants of the Far North in the period of adaptation to new climatic conditions]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture]. 2017. V. 9. № 4–2, pp. 41–58.
27. Yaskevich R.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya arterial'noy gipertonii u migrantov Kraynego Severa v period readaptatsii k novym klimaticheskim usloviyam [Peculiarities of the clinical course of arterial hypertension in the migrants of the Far North in the period of readaptation to new climatic conditions]. *Kardiologiya na perekrestke nauk Tezisy dokladov* [Cardiology at the Crossroads of Sciences. Abstracts]. 2017, pp. 346–348.
28. Artyukhov I.P., Grinshtein Y.I., Petrova M.M. et al. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia). *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017. 17:138.
29. Bolbrinker J., Zaidi Touis L., Gohlke H., Weisser B., Kreutz R. European guidelines on lifestyle changes for management of hypertension: Awareness and implementation of recommendations among German and European physicians. *Herz*. 2017 May 22. doi: 10.1007/s00059-017-4575-0.
30. Dayoub E, Jena AB. Chronic Disease Prevalence and Healthy Lifestyle Behaviors Among U.S. Health Care Professionals. *Mayo Clinic proceedings*. 2015. 90(12), pp. 1659–1662.
31. Lerssrimongkol C., Wisetborisut A., Angkurawaranon C. et al. Active commuting and cardiovascular risk among health care workers. *Occup Med (Lond)*. 2016 Aug. 66(6):483-7.
32. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) – Fact sheet. 2017. [Cited 4 Sep 2017]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
33. Yaskevich R.A., Moskalenko O.L. Analysis of the incidence and structure of the cardiovascular system diseases in the far north migrants over the period of

- readaptation to the new climatic conditions. *V mire nauchnykh otkrytiy* [Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture]. 2017. V.9. № 4–2, pp. 59–73.
34. Moskalenko O.L. *Vliyaniye gorodskogo tekhnogenenogo zagryazneniya na morfofunktsional'noe sostoyaniye yunoshey* [Influence of urban anthropogenic pollution on the morphofunctional state of youth]. Krasnoyarsk. 2014. 18 p.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Деревянных Евгений Валерьевич, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, кандидат медицинских наук
ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
rusene@mail.ru

Балашова Наталья Арленовна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, кандидат медицинских наук, доцент
ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
balashova-61@mail.ru

Яскевич Роман Анатольевич, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии, ведущий научный сотрудник группы патологии сердечно-сосудистой системы, кандидат медицинских наук, доцент
ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 1а, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
cardio@imprn.ru

Москаленко Ольга Леонидовна старший научный сотрудник, кандидат биологических наук
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация
gre-ll@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Derevyannich Evgeny Valeryevich, associate professor at department of propedeutics of internal diseases and therapy, candidate of medical science
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy 1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
rusene@mail.ru

Balashova Natalia Arlenovna, associate professor at department of propedeutics of internal diseases and therapy, candidate of medical science, docent
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy 1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
balashova-61@mail.ru

Yaskevich Roman Anatolyevich, associate professor at department of propedeutics of internal diseases and therapy, leading researcher of the group pathology of the cardiovascular system, candidate of medical science, docent
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenezkiy; Scientific Research Institute of medical problems of the North
1a, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
cardio@impn.ru

Moskalenko Olga Leonidovna, Senior Researcher, Candidate of Biological Sciences
Scientific Research Institute of medical problems of the North
3g, P. Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
gre-ll@mail.ru

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-245-257

УДК 599:539.1.047

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА HALOSYNTHIA AURANTIUM ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ

Пономарева Т.И.

*Проведено исследование лечебного эффекта экстракта из морского гидробионта *Halosynthia aurantium* при радиационном воздействии. Экстракт асцидии (ЭА) содержит комплекс биологически активных веществ и обладает способностью повышать неспецифическую резистентность организма к действию ряда экстремальных повреждающих факторов.*

Объектом исследования являлись мыши BALB/c подвергнутые γ -облучению излучением малой мощности.

Цель работы состояла в оценке лечебного влияния ЭА на пострadiационную динамику показателей периферической крови и клеточность костного мозга (доза 5 Гр) и на исход радиационного поражения (доза 13 Гр). ЭА животные получали ежедневно в течение всего эксперимента, начиная в день окончания облучения.

Методика взятия материала и анализ элементов периферической крови и костного мозга стандартная. Показано, что в ранние сроки после облучения наблюдалось резкое снижение общего числа лейкоцитов периферической крови и ядросодержащих клеток в костном мозге. Ежедневное применение ЭА способствовало ускорению восстановления клеточного состава костного мозга и увеличению общего числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

Можно заключить, что применение ЭА после радиационного воздействия позволило существенно повысить вероятность благоприятного исхода острой лучевой болезни при дозе облучения 5 Гр и облегчить ее течение.

Ключевые слова: радиационное воздействие; экстракт асцидии *Halosynthia aurantium*; лейкоциты; тромбоциты; постлучевая регенерация костного мозга; средняя продолжительность жизни.

EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF HALOCYNTHIA AURANTIUM EXTRACT AT EXPERIMENTAL RAY IMPACT

Ponomareva T.I.

The effect of the extract from the marine hydrobiont Halocynthia aurantium (EA) under radiation exposure was studied. EA contains a complex of biologically active substances and has the ability to increase the nonspecific resistance of the organism to the action of a number of extreme damaging factors.

The object of the study was the BALB/c mice subjected to γ -irradiation with low-power radiation.

The aim of the work was to evaluate the therapeutic effect of EA on the post-radiation dynamics of peripheral blood parameters and bone marrow cellularity (dose 5 Gy) and on the outcome of radiation damage (dose 13 Gy). EA animals were received daily throughout the experiment, starting on the day of irradiation termination.

The method of taking the material and analyzing elements of peripheral blood and bone marrow is standard. There was shown that in the early periods after irradiation, a sharp decrease in the total number of peripheral blood leukocytes and nucleated cells in the bone marrow was observed. The daily use of EA contributed to the acceleration of bone marrow cell repair and an increase in the total number of leukocytes and platelets in the peripheral blood. It can be concluded that the use of EA after radiation exposure has significantly increased the probability of a favorable outcome of acute radiation sickness at a dose of 5 Gy and to facilitate its course.

***Keywords:** radiation impact; extract of ascidia Halocynthia aurantium; leukocytes; platelets; bone marrow regeneration.*

В последние годы значительно возросло внимание специалистов к действию на организм ионизирующей радиации малой мощности. Особый интерес к малым дозам облучения обусловлен проблемами радиоэкологии, хронического облучения, последствий радиационных аварий и профессионального контакта с источниками излучения. В результате многочисленных исследований получены достоверные сведения о поражении организма при протяженном облучении и накоплен экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о возможности

снижения радиочувствительности подопытных животных и человека при помощи химических и биологических агентов [1, с. 287; 2, с. 475; 3, с. 513]. Однако, несмотря на определенные успехи в создании противолучевых препаратов, снижающих проявления радиационного поражения организма, нужда в медикаментозных средствах, применяемых после облучения, вводимых с лечебно-восстановительной целью, сохраняется. Перспективными в этом плане являются вещества, обладающие антиоксидантными свойствами, с эффектами повышения пролиферативной активности и неспецифической резистентности с вовлечением иммунной системы [4, с. 87; 5, с. 348]. С этой точки зрения представляют интерес препараты природного происхождения с высокой фармако-физиологической активностью и возможностью длительного применения. В последние десятилетия внимание исследователей привлекают морские биологические ресурсы, отдельные представители которых являются богатым источником биологически активных веществ [6, с. 17; 7, с. 457; 8, с. 64]. Экстракт из морского гидробионта асцидии пурпурной *Halocynthia aurantium* получен и охарактеризован в отделе биохимических технологий Тихоокеанского океанологического института (ТОИ) ДВО РАН. Экстракт асцидии (ЭА) повышает неспецифическую резистентность организма к действию ряда экстремальных повреждающих факторов, таких как физические нагрузки, гипоксия, интоксикации (аутоинтоксикация, четыреххлористый углерод, гексенал, этанол) [9, с. 637]. Стресс-протективный эффект ЭА связан с влиянием на метаболические процессы [10, с. 25]. Показана его способность ингибировать свободнорадикальные процессы, усиливая активность глутатионзависимых механизмов антиоксидантной защиты [11, с. 85], восстанавливать соотношение липидных компонентов клеточной мембраны при стресс-воздействии и действии токсических веществ [10, с. 25; 12, с. 28], что может сыграть позитивную роль в модификации радиационно-химических поражений. Помимо отмеченных свойств данный экстракт не проявляет токсических эффектов и безвреден при длительном применении [13, с. 908]. Широкий спектр фармакологической активности ЭА обеспечивается многокомпонентностью его составляющих, среди которых фосфолипиды, аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, макро- и микроэлементы и др. [12, с. 28; 14, с. 151].

Целью работы являлось изучение лечебного эффекта экстракта из морского гидробионта *Halocynthia aurantium* (ЭА) на выживание и гемопоз мышей в условиях пролонгированного γ -облучения излучением малой мощности.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 130 мышах-самцах линии BALB/c («Столбовая»), массой тела 18–21 г в возрасте 2 мес. Животных содержали в клетках по 10 особей при температуре 22⁰ и естественном световом режиме, в условиях свободного передвижения и доступа к воде и стандартному гранулированному корму. Мышей подвергали γ -облучению на установке ГУБЭ 400 с циркуляторным расположением стержня радиоцезия ¹³⁷Cs, мощность дозы 0,0067 Гр/мин, при равномерности поля облучения животных $\pm 5\%$. Мощность дозы и дозовое распределение контролировали используя дозиметрические приборы типа «27.012.» (Германия). ЭА – комплекс биологически активных веществ, основными структурными компонентами которого являются фосфолипиды, свободные аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты n-3, n-6, каротиноиды, простагландины [14, с. 151]. В каждой серии было сформировано по две группы животных – опытная, получающая лечение экстрактом, и контрольная. ЭА вводили животным ежедневно перорально в дозе 1/100 ЛД₅₀ (что соответствует 35 мг/кг сухого остатка) в течение всего эксперимента по 0,2 мл, первое введение через 15 мин после окончания облучения. Контрольные животные получали аналогично дистиллированную воду (облученный контроль). Показателями терапевтической активности экстракта при дозе 13 Гр (время воздействия 32 ч 20 мин) служили 30-суточное выживание, средняя продолжительность жизни (СПЖ) погибших животных, гибель животных по фазам лучевой болезни (в группах по 20 особей). Влияние ЭА на гемопоэз исследовали на мышах, подвергнутых γ -облучению в дозе 5,0 Гр (время экспозиции 12 ч 20 мин). По окончании облучения были сформированы 2 группы по 40 особей. Обследование подопытных и контрольных животных проводили в одни и те же сроки: до начала и после радиационного воздействия на 3-е, 7-е, 9-е, 14-е сутки (по 10 животных из каждой группы). Прослеживали пострadiационную динамику показателей периферической крови (лейкоциты, тромбоциты), клеточность и морфологический состав костного мозга (бедро), учитывали массу животных и лимфоидных органов (тимус, селезенка) [15, с. 235]. Количество эндогенных колоний в селезенке (КОЕс9) [16, с. 172] выявляли после двухчасовой фиксации в жидкости Буена на 9-е сут после облучения.

Эксперименты по влиянию ежедневного перорального введения ЭА (12 сут) на показатели периферической крови, костный мозг и лимфоидные органы проведены на интактных беспатогенных мышах линии CD-1 массой 20–22 г (90 особей), из которых сформированы опытная и контроль-

ная группы по 45 животных. Мыши получены из питомника лабораторных животных «Пушино» и разведены в виварии Тихоокеанского института биоорганической химии ДВО РАН (сертификат имеется). Материал для исследования брали на 1–9-е, 12-е сут, по 5 особей на каждый срок.

Животных содержали и выводили из эксперимента (декапитацией под легким эфирным наркозом) с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург 1986). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ТОИ ДВО РАН. Обработку результатов проводили с использованием статистического пакета InStat 3.0 (Graph Pad Software Inc. USA, 2005) с функцией проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистических различий использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показано, что ежедневное введение ЭА интактным мышам в течение 12 сут не влияло на общее состояние и массу животных. Согласно результатам гематологического исследования под влиянием ЭА на 1-е и 8-е сутки общее число лейкоцитов в периферической крови мышей было снижено по сравнению с интактным контролем в 1,5 раза ($p < 0,05$), а наивысший уровень (в 1,6 раза, $p < 0,05$) зарегистрирован на 6-е сутки. Соотношения лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов сохранялись в пределах интактных животных, отражая количественно лишь изменения общего уровня лейкоцитов. Вместе с тем, с 3-их сут, и до конца эксперимента, в 1,5–2 раза была увеличена доля палочкоядерных форм нейтрофилов. Численность эритроцитов и тромбоцитов не претерпевала существенных изменений. Наблюдалась тенденция к увеличению клеток миелоидного ряда костного мозга, а, в общем, изменения в содержании миелокариоцитов костного мозга не выходили за пределы значений интактных животных, также как и общая численность спленоцитов. Таким образом, отмеченные изменения носят, по всей вероятности, адаптационный характер, и согласуются с мнением, что средства с адаптогенными свойствами, к которым относится и ЭА, действуют в организме, как правило, в условиях нарушенных функций [9, с. 637; 13, с. 908; 17, с. 1057].

Радиационное воздействие в дозе 13 Гр привело к развитию тяжелой формы лучевой болезни, завершившейся гибелью подавляющего большинства животных в течение 30 сут. Известно, что при пролонгированном облучении

излучением невысокой интенсивности развивается патологический процесс, в основных чертах сходный с лучевым поражением в условиях кратковременного воздействия интенсивных доз радиации [18, с. 122; 19, с. 420]. К числу особенностей, этого вида радиационного поражения относится слабая выраженность кишечного синдрома. Анализ течения лучевой болезни мышей по фазам свидетельствует, что животные, получавшие ЭА, равно как и контрольные, пережили первые сутки после радиационного поражения без отягощения кишечным синдромом. Пик смертности переместился на период костномозговых нарушений (8–13-е сут), когда пало большинство животных: решающим в исходе заболевания явилось нарушение гемопоэза. К 30 суткам в контрольной группе выжили 25% мышей, а в экспериментальной – 35%. Вместе с тем, СПЖ погибших мышей в контрольной группе составила 9 сут, а под влиянием ЭА – 13 сут. Таким образом, ЭА не оказывал существенного влияния на 30-суточное выживание мышей облученных в дозе 13 Гр, но способствовал увеличению средней продолжительности их жизни.

Результаты влияния ЭА на гемопоэз животных, подвергнутых γ -облучению в дозе 5,0 Гр, представлены в таблице. Выживание животных сопровождалось выраженной лейкопенией: численность лейкоцитов на 3 сут снижалась на 80% от интактных значений в обеих группах. Однако к 7 суткам общее количество лейкоцитов под влиянием экстракта в 2 раза ($p < 0,05$) превышало уровень контрольных животных, в дальнейшем восстановление этого показателя также шло опережающими темпами.

Таблица.

Изменения лейкоцитов, тромбоцитов, миелокарицитов мышей BALB/c, подвергнутых пролонгированному γ -облучению (доза 5 Гр) и под влиянием экстракта *Halocynthia aurantium* (M \pm m)

Показатели Сроки после облучения	Лейкоциты $10^9/\text{л}$ Тромбоциты $10^9/\text{л}$ Миелокарициты $10^6/\text{мл}$	
	Облучение + экстракт	Облучение (контроль)
До облучения	13,7 \pm 2,0 646 \pm 10,80 10,69 \pm 0,84	
3 сут	2,26 \pm 0,24 520,0 \pm 11,70 2,12 \pm 0,19	2,43 \pm 0,27 516,0 \pm 9,10 2,30 \pm 0,17
7 сут	4,45 \pm 0,31* 419,0 \pm 10,30 6,89 \pm 0,32*	2,77 \pm 0,25 332,0 \pm 10,40 3,24 \pm 0,34

Окончание табл.

10 сут	6,30 ± 0,46*	3,90 ± 0,30
	471,0 ± 10,51*	258,0 ± 11,4
	10,07 ± 0,48*	5,93 ± 0,32
14 сут	12,06 ± 0,37*	8,72 ± 0,45
	490,0 ± 9,17	500,0 ± 12,6
	9,50 ± 0,69	9,54 ± 0,26

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой облученного контроля

Аналогичная картина наблюдалась в отношении лимфоцитов и, наиболее выражено, нейтрофильных гранулоцитов. Снижение числа тромбоцитов было менее выражено в группе леченых мышей, и восстановление начиналось раньше. Заслуживают внимания данные по динамике миелокариоцитов трубчатых костей облученных животных. Показано, что по клеточности костного мозга в первые сутки поражения экспериментальные и контрольные животные не отличались между собой. Вместе с тем, благоприятное действие ЭА на процесс регенерации гемопоэза отчетливо прослеживалось в период между 7–10-ми сутками, когда уровни миелокариоцитов у леченых животных превышали контрольные значения в 1,7–2 раза ($p < 0,05$), за счет увеличения клеток миелоидного ряда. С учётом времени, необходимого для восстановления популяций стволовых клеток гемопоэза после облучения, а также продвижения их потомков до состояния функционально зрелых клеток, можно сделать вывод, что эффекты ЭА относятся к пролиферирующему пулу гемопоэза. Возможна также и активация процессов постлучевой репарации с возвращением «в строй» части гемопоэтических клеток [2, с. 475; 20, с. 607]. Известно, что исход поражения при радиационном воздействии на организм определяется, как степенью угнетения гемопоэза, так и способностью кроветворной ткани к постлучевой регенерации [1, с. 287; 18, с. 122; 19, с. 420]. Классическим тестом для анализа противолучевой активности фармакологических препаратов является селезеночный эндоколонияльный метод, когда на фоне постлучевого опустошения в селезенке формируются колонии из потомков выживших стволовых гемопоэтических клеток [2, с. 475; 3, с. 513; 16, с. 172]. Показано, что количество эндогенных колоний в селезенке на 9-е сут под влиянием ЭА в 2 раза превышало значения контрольных животных (14,1 ± 3,2 против 7,3 ± 3,0 в контроле, $p < 0,05$). Масса селезенки при этом была увеличена недостоверно (в 1,2 раза). Исходя из того, что степень опустошения костного мозга в эксперименте в первые сутки после облучения в обеих группах была одинаковой, можно

заклЮчить, что действие ЭА адресовано одной из критических тканей – кроветворной и реализуется на уровне стволовых кроветворных клеток, ускоряя начало и темпы восстановления гемопоэза.

Разумеется, экспериментальный материал недостаточен для того, чтобы количественно оценить терапевтическую активность и объяснить механизм действия ЭА. Исследуемый экстракт асцидии по своим свойствам относится к средствам, для которых известна способность действовать в различных направлениях в зависимости от физиологического фона [9, с. 637; 10, с. 25; 13, с. 50]. ЭА представляет собой композицию природных веществ, биологические свойства которых могут дополнять друг друга. Так, жирнокислотный состав фосфолипидов экстракта асцидии отличается высокой степенью ненасыщенности и содержит в своем составе полиненасыщенные жирные кислоты семейства n-3, n-6 необходимые для преобразования лизофосфолипидов в основные структурные компоненты мембран [10, с. 25; 14, с. 151]. Каротиноиды же, входящие в состав экстракта, обладают антиоксидантной и мембранотропной активностью, способны связываться с фосфолипидами и стабилизировать структуру мембран [11, с. 85; 12, с. 28]. Аминокислоты могут быть охарактеризованы как стимуляторы регенерации [20, с. 607; 21, с. 129]. Кроме того, следует отметить, что для ЭА показана генопротекторная активность [22, с. 63], это качество может оказаться весьма полезным, поскольку известно, что радиационные воздействия помимо ранних негативных эффектов, опасны также и отдаленными последствиями [1, с. 287; 7, с.457; 18, с. 122], определяющее значение в которых принадлежит генетическому аппарату клетки.

ЗаклЮчение

Таким образом, показана определенная позитивная активность экстракта асцидии *Halocynthia aurantium* при поражении организма радиацией малой мощности. Выраженность лечебного эффекта экстракта увеличивается со снижением дозы облучения. Одним из механизмов, лежащих в основе лечебного эффекта ЭА, по нашему мнению, является активация под его влиянием пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток, сохранившихся в костном мозге облученных мышей. ЭА обладает рядом преимуществ по сравнению с классическими синтетическими радиопротекторами, особенно важных в условиях длительной дозовой нагрузки и соответственно необходимости его длительного применения. Прежде всего, у него отсутствуют токсичность и другие побочные отрицательные влияния на организм. Попадая в организм после образования в

биосубстрате первичных физико-химических повреждений, вызванных радиационным воздействием, ЭА, по-видимому, создает благоприятный фон для мобилизации резервов, сохранившихся в результате облучения, стимулируя регенеративные процессы в кроветворной системе, и уменьшая тяжесть лучевой болезни. Представленные результаты предполагают необходимость дальнейшего изучения ЭА как в качестве радиомодулятора, так и средства лечения ранних стадий костномозгового синдрома.

Благодарности

Автор выражает благодарность старшему инженеру лаборатории биофизики Стасенко Наталье Яковлевне за помощь в проведении экспериментов.

Список литературы

1. Баранов А.Е., Рождественский Л.М. Аналитический обзор схем лечения острой лучевой болезни, используемых в эксперименте и клинике // Радиационная биология. Радиоэкология. 2008. Т.48, № 3. С. 287–302.
2. Модификация радиационных эффектов влияние последовательного применения препарата Б-190 и интерлейкина-1 β на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей / Гребенюк А.Н., Зацепин В.В., Аксенова Н.В., Назаров В.Б., Власенко Т.Н. // Медицина катастроф. 2011. № 4. С. 475–480.
3. Рождественский Л. М. Актуальные вопросы поиска и исследования противолучевых средств // Радиация и риск. 2013. № 5. С. 513–520.
4. Patil S.L., Mallaiah S.H., Patil R.K. Antioxidative and radioprotective potential of rutin and quercetin in swiss albino mice exposed to gamma radiation // J. Med. Phys. 2013. Vol. 38, pp. 87–92.
5. Wang Y., Liu L., Pazhanisamy S.K., Li H., Meng A., Zhou D. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells // Free Radic. Biol. Med. 2010. Vol. 48, pp. 348–356.
6. Browman K, Leong K.W. Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery // Int. J. Nanomedicine. 2006. no 2, pp. 17–28.
7. Возможности использования защитного действия препарата МИГИ-К в условиях загрязнения местности радионуклидами / Абрамова Л.С., Деев Л.И., Кудряшов Ю.Б., Кудряшова Н. Ю., Пархоменко И. М., Платонов А.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51, № 4. С. 457–463.
8. Янькова В.И., Кнышова В.В., Ланкин В.З. Механизмы коррекции окислительного стресса антиоксидантами из морских гидробионтов при алиментарных дислипидемиях // Бюллетень СО РАМН. 2012. №1. С. 64–69.

9. Добряков Ю.И., Добряков Е.Ю., Пономарева Т.И. Исследование фармакологических свойств экстракта из морского гидробионта – асцидии пурпурной (*Halocynthia aurantium*) / Дальневосточные моря России. М.: Наука, 2007. Кн. 2. С. 637–657.
10. Добряков Е.Ю. Фармакологические эффекты экстракта из туники асцидии *Halocynthia aurantium*.: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 25 с.
11. Долматова Л.С., Долматов И.Ю., Добряков Ю.И. Антиоксидантная и биологическая активность экстрактов голотурии *Eupentacta fraudatrix* и асцидии *Halocynthia aurantium* // Мат-лы съезда Фитофарм-2004. СПб: Адаптоген, 2004. С. 85–88.
12. Исследование иммуномодулирующей и мембранотропной активности каротиноидов из туники асцидии *Halocynthia aurantium* / Моторя Е.С., Пивненко Т.Н., Гажа А.К., Иванушко Л.А., Воронцов В.Н., Санина Н.М. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 28–31.
13. Пономарева Т.И., Добряков Ю.И. Исследование биологической активности экстрактов морских гидробионтов непищевого использования // В мире научных открытий. 2011. № 7.2. С. 908–918.
14. Кушнерова Н.Ф., Добряков Ю.И., Янькова В.И. Химический состав спиртовых извлечений из туники асцидии пурпурной *Halocynthia aurantium* // Валеология: Диагностика средства и практика обеспечения здоровья. Владивосток: Дальнаука, 2000. С. 151–155.
15. Руководство по гематологии [Под ред. А. И. Воробьева]. М.: Медицина, 2002. 235 с.
16. Переверзев А.Е. Кроветворные колониеобразующие клетки и физические стресс-факторы. Л.: Наука, 1986. 172 с.
17. Deyama T., Nishibe S., Nakazawa Y. Constituents and pharmacological effects of *Eucommia* and *Sibirian ginseng* // Acta Pharmacol. Sinica. 2011. Vol. 12, pp. 1057–1070.
18. Xiao M., Whitnall M.H. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome. Curr. Mol. Pharmacol. 2009. Vol. 2, pp. 122–133.
19. Поиск противолучевых препаратов на модели пролонгированного облучения мышей с низкой мощностью дозы и оценка их влияния на экспрессию генов белков теплового шока / Рождественский Л.М., Михайлов В.Ф., Шлякова Т.Г., Шагирова Ж.М., Щеголева Р.А., Раева Н.Ф., Лисина Н.И., Шуленина Л.В., Зорин В.В., Пчелка А.В., Трубицина К.Ю. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2015. № 4. С. 420–430.
20. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries // Health Phys. 2015. Vol. 108, pp. 607–630.

21. Manda K., Ueno M., Moritake T., Anzai K. α -Lipoic acid attenuates X-irradiation induced oxidative stress in mice // *Cell Biol. Toxicol.* 2007. Vol. 23, no. 2, pp. 129–137.
22. Оценка генотоксичности тетрахлорметана и защитного действия силибинина и хаурантина с помощью метода ДНК-комет в печени крыс / Кропотов А.В., Челомин В.П., Слободскова В. В., Солодова Е.Е., Михайлов А.О. // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2013. № 2. С. 63–66.

References

1. Baranov A.E., Rozhdestvensky L.M. Analiticheskiy obzor skhem lecheniya ostroy luchevoy bolezni, ispol'zuyemykh v eksperimente i klinike [Analytical review of the treatment regimens for acute radiation sickness used in the experiment and clinic]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation Biology. Radioecology], 2008, vol. 48, no. 3, pp. 287–302.
2. Grebenyuk A.N., Zatsopin V.V., Aksenova N.V., Nazarov V.B., Vlasenko T.N. Modifikatsiya radiatsionnykh effektov vliyaniye posledovatel'nogo primeneniya preparata B-190 i interleykina-1b na vyzhivayemost' i kostnomozgovoye krovotvoreniye obluchennykh myshey [Modification of radiation effects the effect of sequential use of preparation B-190 and interleukin-1 β on the survival and bone marrow hematopoiesis of irradiated mice]. *Meditsina katastrof* [Emergency Medicine], 2011, no. 4, pp. 475–480.
3. Rozhdestvenskiy L.M. Aktual'nyye voprosy poiska i issledovaniya protivoluchevykh sredstv [Topical issues of search and research of antiradiation means]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and risk], 2013, no. 5, pp. 513–520.
4. Patil S.L., Mallaiiah S.H., Patil R.K. Antioxidative and radioprotective potential of rutin and quercetin in swiss albino mice exposed to gamma radiation. *J. Med. Phys.*, 2013, vol. 38, pp. 87–92.
5. Wang Y., Liu L., Pazhanisamy S.K., Li H., Meng A., Zhou D. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells. *Free Radic. Biol. Med.*, 2010, vol. 48, pp. 348–356.
6. Browman K., Leong K.W. Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery. *Int. J. Nanomedicine*, 2006, no. 2, pp. 17–28.
7. Abramova L.S., Deyev L.I., Kudryashov Yu. B., Kudryashova N. Yu., Parkhomenko I. M., Platonov A.G. Vozmozhnosti ispol'zovaniya zashchitnogo deystviya preparata MIGI-K v usloviyakh zagryazneniya mestnosti radionuklidami [Possibilities of using the protective effect of the MIGI-K preparation in conditions of contamination of the terrain with radionuclides]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation Biology. Radioecology], 2011, vol. 51, no. 4, pp. 457–463.
8. Yan'kova V.I., Knyshova V.V., Lankin V.Z. Mekhanizmy korrektsii okislitel'nogo stressa antioksidantami iz morskikh gidrobiontov pri alimentarnykh displip-

- idemiyakh [Mechanisms of correction of oxidative stress by antioxidants from marine hydrobionts in alimentary dyslipidemia]. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin of the SB RAMS], 2012, no. 1, pp. 64–69.
9. Dobryakov Yu.I., Dobryakov Ye.Yu., Ponomareva T.I. Issledovaniye farmakologicheskikh svoystv ekstrakta iz morskogo gidrobionta – astsidii purpurnoy (*Halocynthia aurantium*) [Study of the pharmacological properties of the extract from the marine hydrobiont – ascidian purpurea (*Halocynthia aurantium*)]. *Dal'nevostochnyye morya Rossii* [Far East sea of Russia]. Moscow: Nauka Publ., 2007, book 2, pp. 637–657.
 10. Dobryakov Ye.Yu. Farmakologicheskiye efekty ekstrakta iz tuniki astsidii *Halocynthia aurantium* [Pharmacological effects of the extract from the tunic of ascidia *Halocynthia aurantium*]. Vladivostok, 2004, 25 p.
 11. Dolmatova L.S., Dolmatov I.Yu., Dobryakov Yu.I. Antioksidantnaya i biologicheskaya aktivnost' ekstraktov goloturii *Eupentacta fraudatrix* i astsidii *Halocynthia aurantium* [Antioxidant and biological activity of extracts of holothuria *Eupentacta fraudatrix* and ascidia *Halocynthia aurantium*]. *Materyaly s'yezda Fitofarm-2004* [Materials of congress Phytopharm-2004]. Saint-Petersburg: Adaptogen Publ., 2004, pp. 85–88.
 12. Motorya Ye.S., Pivnenko T.N., Gazha A.K., Ivanushko L.A., Vorontsov V.N., Sanina N.M. Issledovaniye immunomoduliruyushchey i membranotropnoy aktivnosti karotinoidov iz tuniki astsidii *Halocynthia aurantium* [Investigation of immunomodulating and membranotropic activity of carotenoids from tunic of ascidia *Halocynthia aurantium*]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific medical journal], 2009, no. 3, pp. 28-31.
 13. Ponomareva T.I., Dobryakov Yu.I. Issledovaniye biologicheskoy aktivnosti ekstraktov morskikh gidrobiontov nepishchevogo ispol'zovaniya [Research of biological activity of extracts of sea hydrobionts of non-food use]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [In the world of scientific discoveries], 2011, no. 7.2, pp. 908–918.
 14. Kushnerova N.F., Dobryakov Yu.I., Yan'kova V.I. Khimicheskiy sostav spirtovykh izvlecheniy iz tuniki astsidii purpurnoy *Halocynthia aurantium* [Chemical composition of alcohol extracts from the tunic of ascidia purpurea *Halocynthia aurantium*]. *Valeologiya: Diagnostika sredstva i praktika obespecheniya zdorov'ya*. [Valeology: Diagnostics of the remedy and the practice of providing health], Vladivostok: Dal'nauka Publ., 2000, pp. 151–155.
 15. *Rukovodstvo po gematologii* [Manual on hematology] ed. A.I. Vorob'yev, Moscow: Meditsina Publ., 2002, 235 p.
 16. Pereverzev A.Ye. *Krovotvornyye koloniyeobrazuyushchiye kletki i fizicheskiye stress-factory* [Hemopoietic colony-forming cells and physical stress factors], Leningrad: Nauka Publ., 1986, 172 p.

17. Deyama T., Nishibe S., Nakazawa Y. Constituents and pharmacological effects of *Eucommia* and *Sibirian ginseng*. *Acta Pharmacol. Sinica*, 2011, no. 12, pp. 1057–1070.
18. Xiao M., Whitnall M.H. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2009, vol. 2, pp. 122–133.
19. Rozhdestvenskiy L.M., Mikhaylov V.F., Shlyakova T.G., Shagirova Zh.M., Shchegoleva R.A., Rayeva N.F., Lisina N.I., Shulenina L.V., Zorin V.V., Pchelka A.V., Trubitsina K.Yu. Poisk protivoluchevykh preparatov na modeli prolongirovannogo oblucheniya myshey s nizkoy moshchnost'yu dozy i otsenka ikh vliyaniya na ekspressiyu genov belkov teplovogo shoka [The search for anti-radiation drugs on the model of prolonged irradiation of mice with low dose rate and the evaluation of their effect on the expression of heat shock protein genes]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation Biology. Radioecology], 2015, no. 4, pp. 420–430.
20. Singh V.K., Romaine P.L., Seed T.M. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries *Health Phys.*, 2015, vol. 108, pp. 607–630.
21. Manda K., Ueno M., Moritake T., Anzai K. α -Lipoic acid attenuates X-irradiation induced oxidative stress in mice. *Cell Biol. Toxicol.*, 2007, vol. 23, no. 2, pp. 129–137.
22. Kropotov A.V., Chelomin V.P., Slobodskova V. V., Solodova Ye.Ye., Mikhaylov A.O. Otsenka genotoksichnosti tetrakhlormeta i zashchitnogo deystviya silibinina i khaurantina s pomoshch'yu metoda DNK-komet v pecheni krysa [Assessment of the genotoxicity of carbon tetrachloride and the protective effect of silybinin and haurantane using the method of DNA comets in rat liver]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2013, no. 2, pp. 63–66.

ДАнные ОБ АВТОРЕ

Пономарева Татьяна Ивановна, старший научный сотрудник, кандидат биологических наук

*Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева
ул. Балтийская, 43, г. Владивосток, 690041, Российская Федерация
pti.50@yandex.ru*

DATA ABOUT THE AUTHOR

Ponomareva Tatiana Ivanovna, Doctor of Biological Science, Senior Researcher

*V.I. Il'ichev Pacific Oceanological Institute
43, Baltiyskaya Str., Vladivostok, 690041, Russian Federation
pti.50@yandex.ru*

DOI: 10.12731/wsd-2018-4-258-272

УДК 616.89 (470.45)

ПРОБЛЕМА ТЕРРОРИЗМА И МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПОСТРАДАВШИМ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)

Дубинкин В.А., Халиман А.С.

Ежегодно увеличивается количество актов агрессии, приводящих к гибели людей и порождающих нестабильность в обществе. Согласно положению военной доктрины РФ, в мире ожидается увеличение частоты применения высокоточного оружия. Одновременно одной из основных внешних опасностей является быстрое распространение международного терроризма, из-за которого страдает в большей степени мирное население.

Цель настоящей работы – выявление современных тенденций явления терроризма и анализ работы модели бригадного оказания психолого-психиатрической помощи пострадавшим.

Результаты. В настоящей статье обоснована необходимость начала медицинской реабилитации пострадавших непосредственно на месте совершения теракта и доказана эффективность бригадной модели оказания психолого-психиатрической помощи. Раскрыты особенности диагностики острых стрессовых реакций у пострадавших и свидетелей террористических актов, подчеркнута важность этих знаний для узкоспециализированных врачей.

Заключение. Результаты работы психолого-психиатрических бригад доказали эффективность модели бригадного оказания экстренной психологической помощи.

Ключевые слова: медицинская помощь; террористический акт; посттравматическое стрессовое расстройство; острые стрессовые реакции; психолого-психиатрическая помощь.

THE PROBLEM OF TERRORISM AND MEDICAL ASSISTANCE IS POST-DATED (SCIENTIFIC REVIEW)

Dubinkin V.A., Khaliman A.S.

Every year, the number of acts of aggression increases, leading to the death of people and causing instability in society. According to the position of the

military doctrine of the Russian Federation, the frequency of the use of precision weapons is expected to increase in the world. At the same time, one of the main external dangers is the rapid spread of international terrorism, because of which the civilian population is suffering to a greater extent.

***The purpose** of this work is to identify current trends in the phenomenon of terrorism and to analyze the work of the model of brigade psychosocial support for victims.*

***Results.** This article substantiates the need to start medical rehabilitation of victims directly on the site of the terrorist act and the effectiveness of the brigade model of psycho-psychiatric care is proved. The features of the diagnosis of acute stress reactions among victims and witnesses of terrorist acts are revealed, and the importance of this knowledge for highly specialized doctors is emphasized.*

***The conclusion.** The results of the work of psycho-psychiatric teams proved the effectiveness of the model of brigade rendering of emergency psychological help.*

***Keywords:** medical aid; terrorist act; post-traumatic stress disorder; acute stress reactions; psycho-psychiatric help.*

Введение

Исследования терроризма чрезвычайно актуальны, но, к сожалению, в отечественной психологии теоретических и практических разработок по этой проблеме сравнительно немного [1]. Террористический акт – действия, создающие опасность гибели людей и наступления иных тяжких последствий, совершаемые в целях дестабилизации деятельности органов власти. Терроризм во всех его формах и проявлениях и по своим масштабам и интенсивности, по своей бесчеловечности и жестокости превратился ныне в одну из самых острых и злободневных проблем глобальной значимости [3]. Одной из проблем на протяжении последних нескольких десятилетий стал терроризм, его беспрецедентный рост: увеличиваются масштабы террористической деятельности, число одиночных террористических актов, совершаемых террористами-смертниками, что находит свое отражение не только в росте числа терактов, но и в изменении самого характера террористической деятельности. Для устрашения населения террористы применяют новые, более совершенные методы [7].

Целью настоящей работы стало выявление современных тенденций явления терроризма и анализ методов медицинской помощи пострадавшим при терактах.

Современное состояние глобальной безопасности

Геополитические интересы ведущих мировых держав и развивающихся государств с возрастающей частотой вступают в различные международные конфликты: Китай с Японией – за необитаемые острова Тихого океана; Япония, Китай, Южная Корея с КНДР за несанкционированное испытание Северной Кореей «компактного» ядерного потенциала; Иран с США – за развитие ядерной энергетики, военные интересы Киева в отношении непризнанных ДНР и ЛНР, а также не прекращающиеся военные столкновения между исламскими террористическими организациями, умеренной оппозицией и Сирийскими военными [2, 19, 24]. 27 января 2018 прогремел взрыв в дипломатическом квартале столицы Афганистана Вазир-Акбар-Хан, где расположены посольства зарубежных стран и правительственные здания. Многие здания были повреждены, в них выбило окна. По последним данным министерства здравоохранения страны, число погибших в результате взрыва в Кабуле возросло до 103 человек, еще 235 получили ранения. Ответственность за взрыв взяло радикальное движение «Талибан». Как сообщают СМИ, взрыв совершил террорист-смертник на заминированном автомобиле скорой помощи. Проблема, складывающаяся сегодня в сфере борьбы с терроризмом, приобретает международный и общенациональный характер. В ее решении должны быть задействованы не только отдельные специально создаваемые для этой цели антитеррористические центры или правоохранительные органы и спецслужбы, но и все государственные и общественные структуры [6, 9, 27].

Сложность борьбы с терроризмом состоит еще и в том, что это не однородное явление. Эксперты-террологи выделяют около 200 видов современной террористической деятельности. Основными из них являются: политический терроризм, националистический терроризм, религиозный терроризм, криминальный терроризм [17, 35]. Также выделяют государственный, этнический, экономико-криминальный, индивидуальный, революционный, экономический, уголовный, адресный, экотерроризм, биологический, международный, компьютерный виды терроризма [16, 18]. В современном обществе самым молодым можно считать кибертерроризм (война в пространстве Интернета), но он скорее является средством достижения политических, идеологических, националистических, религиозных и криминальных целей, а также индивидуальный и патологический терроризм [4, 7].

Учеными различных отраслей гуманитарного знания посвящено множество научных исследований, в том числе и диссертационных работ по вопросам противодействия терроризму и террористической деятель-

ности [16]. Зарубежными специалистами подготовлена и опубликована в начале текущего столетия специальная энциклопедия – энциклопедия терроризма [3, 15, 34]. Регулярно выходит в свет на английском языке международный журнал «Терроризм», в котором публикуются новейшие исследования в области политологии, криминологии, социологии и психологии терроризма [19, 33]. В США и других зарубежных государствах, после крупных террористических актов, произошедших 11 сентября 2001 года в Нью-Йорке, стала активно формироваться криминология терроризма как самостоятельное научное направление [2, 31] и учебная дисциплина для учреждений высшего образования [4].

Как следует из приведенных выше сведений, проблема, складывающаяся сегодня в сфере борьбы с терроризмом, приобретает международный и общенациональный характер. В ее решении должны быть задействованы не только отдельные специально создаваемые для этой цели антитеррористические центры или правоохранительные органы и спецслужбы, но и все государственные и общественные структуры [9].

Реали национальной безопасности в России

В России за последнее десятилетие террористические акты стали не редким явлением, при этом постоянный рост угрозы террористических воздействий разного масштаба (преступление против личности, групповое убийство, массовая гибель граждан, диверсия по всей территории страны, крупномасштабная акция против мирового сообщества) происходит на фоне обострения политического, этнического и религиозного экстремизма, представляющих значительную опасность для жизненных интересов отдельной личности, общества и государства, политической, военной, экономической и экологической безопасности страны, ее конституционного строя, суверенитета и территориальной целостности [10, 29].

Террористический акт в Петербургском метрополитене – взрыв, произошедший 3 апреля 2017 года в 14:33 в Санкт-Петербурге на перегоне между станциями «Сенная площадь» и «Технологический институт». По версии Следственного комитета РФ, взрыв осуществил террорист-смертник Акбаржон Джалилов, гражданин России с 2011 года, узбек по национальности и уроженец Киргизии. В теракте пострадали 103 человека, 16 из них погибли (один из погибших – предполагаемый исполнитель теракта. На 4 апреля был госпитализирован 51 раненый.

В 2013 Волгограде в октябре и декабре произошло 3 теракта в крайне многолюдных местах: в троллейбусе, автобусе и железнодорожном вок-

зале, где погибло 33 человека, 29 из которых погибли на месте, 80 пострадавших получили ранения различной степени тяжести, а 4 человека умерли в стационаре. В очаге поражения сотрудниками психолого-психиатрических бригад была оказана помощь 21 человеку: пострадавшим с ранениями легкой степени тяжести, работникам вокзала и очевидцам [10, 12, 30].

Современные методы оказания медицинской помощи пострадавшим при терактах

Вопросы оказания медицинской помощи пострадавшим при терактах являются междисциплинарной проблемой и объединяют область психологии, психиатрии, неотложной хирургии и терапии. Прежде всего это обусловлено сложностью происходящих в данной обстановке воздействий на пострадавших. При этом по месту оказания медицинской помощи общепринята трехэтапная система: непосредственно на месте; в стационаре; реабилитация [10, 32].

На первом этапе оказания медицинской помощи, как правило, выявляется у пострадавших, их родственников и свидетелей в 56% случаев явления острой стрессовой реакции. Чаще всего это проявлялось клинически как страх, истерическая реакция и плач, а также чувство подавленности, безнадежность, отчаяние, которые обострялись в опасности повторения теракта. Острая реакция на стресс – это расстройство, которое развивается в ответ на необычный физический или психический стресс на фоне психического здоровья и, как правило, стихает через несколько часов или дней [8, 14].

Обычно течение острой стрессовой реакции включает два периода [5]. На первом наблюдается растерянность с дезориентацией, сужением восприятия и снижением внимания. Затем развивается тревожное состояние, паника, нарастают проявления вегетативно-соматические симптомов и злости, развиваются отчаяние или ступор. В большинстве случаев выраженность симптомов уменьшается через 24–48 часов после манифестации. После реакции может сохраняться частичная или полная амнезия [10, 13]. Острое стрессовое расстройство часто сопровождается диссоциативными симптомами (ощущение отгороженности и потери связи с реальностью, бесчувствие, дереализация, деперсонализация и диссоциативная амнезия) [37]. Кроме того, наблюдаются повторяющиеся переживания травмирующих событий, избегание напоминаний о них и вегетативно-соматические проявления. Острое стрессовое расстройство является предшественником

посттравматической стрессовой реакции, и если его длительность превышает 4 недели – ставится диагноз посттравматического стрессового расстройства [7].

Посттравматическое стрессовое расстройство – это затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию исключительно угрожающего или катастрофического характера. Типичными признаками являются эпизоды повторного переживания травмы в виде навязчивых воспоминаний, снов или кошмаров, возникающих на фоне хронического чувства «оцепенелости» и эмоциональной притупленности, отчуждения от других людей, отсутствия реакции на окружающее, ангедонии (снижения или утраты способности получать удовольствие) и уклонения от деятельности и ситуаций, напоминающих о травме. Изредка бывают острые вспышки страха, паники или агрессии, провоцируемые стимулами, вызывающими воспоминание о травме. Характерна повышенная вегетативная возбудимость с усилением реакции испуга и бессонницей. С вышеперечисленными симптомами и признаками обычно сочетаются тревога и депрессия, нередкой является суицидальная идеация, осложняющим фактором которой становится избыточное употребление алкоголя или наркотиков [11, 26].

Степень проявления стрессовых реакций зависит от индивидуальных свойств личности (ранимости и способности владеть собой). Отсюда вытекает сложность их диагностирования, особенно в условиях оказания экстренной помощи пострадавшим при терактах.

При анализе медицинской литературы установлено, что у всех пострадавших при терактах наблюдались общие симптомы острой стрессовой реакции [4, 8, 12]:

- покраснение кожных покровов лица (у 30% пострадавших);
- тахикардия (45%);
- моторное напряжение мышечной мускулатуры (25%).

Психологами во время работы с пострадавшими были зарегистрированы такие проявления острой стрессовой реакции как:

- опасения возможного повторения теракта (5%);
- трудности в сосредоточении внимания и его сужение (25%);
- отчаяние, безнадежность, потеря иллюзии Тейлора (утрата веры в то, что события в жизни поддаются контролю) (11%);
- боязнь выходить на улицу и пользоваться общественным транспортом (15%).

Таким образом, острая стрессовая реакция и посттравматическое стрессовое расстройство сопровождаются вегетативными проявлениями,

затрагивающими все системы организма. Пусковым механизмом данного процесса является стресс. Часто врачи в стационарах при лечении таких больных основной упор делают на фармакологическую коррекцию вегетативной дисфункции. Но при прекращении медикаментозной терапии все психовегетативные симптомы возобновляются [11, 28].

Мы считаем, что в первую очередь пострадавшим необходимо оказывать психотерапевтическую помощь, чтобы разрешить психологический конфликт, вызванный несоответствием сложившихся обстоятельств внешнего мира внутренним потребностям индивида. Общеизвестно, что у человека существует базовая потребность в безопасности и комфорте. Но условия внешнего мира не позволяют их удовлетворить, так как во время теракта заложник испытывает страх за свою жизнь и становится очевидцем гибели других людей. Все системы организма мобилизуются для борьбы с внешними агрессивными факторами. Когда реальная угроза исчезает, реактивность вегетативной системы остается на прежнем уровне, что в условиях мирного времени является патологией. Это обусловлено сильным раздражением центральной нервной системы и формированием доминанты (происходит заикливание на стрессовом событии). Применение фармакологических препаратов у таких больных должно носить лишь вспомогательный характер. Основное лечебное мероприятие – психотерапия [36].

Существует три основные группы методов, с помощью которых можно оценить собственно психологическое состояние пострадавшего или свидетеля террористического акта:

- субъективно-оценочные методы (направленные на изучение осознаваемых компонентов психических состояний);
- объективные методы (психофизиологические методы и психологические проективные методики) - направленные на изучение неосознаваемых психических состояний;
- методы, направленные на изучение экспрессивного (поведенческого) компонента психических состояний [8, 10, 11].

Все эти методы имеют свои особенности и недостатки. Но следует отметить, что именно психофизиологические методы и психологические проективные методики имеют большие преимущества перед остальными, так как их применение не провоцирует реакции защитного характера (как это делают субъективно-оценочные методы). Однако применение субъективно-оценочных методов дает возможность более качественно интерпретировать психическое состояние, проводить его дифференциальную

диагностику. Ограниченность применения методов, оценивающих экспрессивный компонент, заключается в том, что часто отсутствует возможность обеспечить как прямое наблюдение за субъектом, так и наблюдение с использованием видеорегистрации поведения и мимики [8, 21].

Во время терактов в Волгограде 29–30 декабря психолого-психиатрическими бригадами использовался следующий алгоритм оказания помощи пострадавшим и их родственникам [30].

Первый этап включал в себя прибытие на место теракта специализированных бригад территориального центра медицины катастроф в составе врачей-психиатров, клинических психологов и медицинских сестер, оснащенных медицинскими укладками с психофармакологическими препаратами. Была произведена экстренная оценка ситуации на месте происшествия, установлено взаимодействие с психологической службой Главного управления МЧС России по Волгоградской области и отделением экстренной психологической помощи Волгоградского центра социальной помощи семье и детям «Семья». Были привлечены штатные психологи Минздрава и Минсоцзащиты Волгоградской области, открыта горячая линия телефона доверия МЧС России. Главной задачей было установление доверительного контакта с пострадавшими, их родственниками и родственниками погибших [11, 12].

На втором этапе помощь оказывалась в условиях стационара. Психологи осуществляли сопровождение родственников в отделения реанимации и при опознании тел погибших. Во время размещения пострадавших в стационаре применялась «дифференцированная госпитализация» [10, 25]. Прибывшие психологи Центра экстренной психологической помощи МЧС России и психологи Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского провели повторный осмотр всех пострадавших. Было организовано круглосуточное дежурство врача-психотерапевта, работал круглосуточный телефон доверия – об этом была размещена информация в СМИ, а пострадавшие и их родственники получили специальные «памятки пережившему катастрофу» [11, 22].

Третий этап – оказание пролонгированной психофармакологической помощи пострадавшим, находящимся в стационаре, а также их родственникам. Работа психолого-психиатрических бригад территориального центра медицины катастроф, а затем и психологов отделения экстренной психологической помощи центра «Семья» заключалась в использовании индивидуальной и групповой терапии. В оказание помощи были включены следующие методики:

- приемы активного слушания;
- психологическая поддержка;
- рациональная терапия;
- техника вентиляции эмоций;
- дыхательные техники [10, 20].

Затем была произведена оценка психологического состояния специалистов территориального центра медицины катастроф, участвовавших в ликвидации медико-санитарных последствий теракта, с целью профилактики развития посттравматического стрессового расстройства.

В результате, квалифицированную помощь получили 253 человека:

- 74 чел. – пострадавшие, находившиеся на стационарном лечении;
- 101 чел. – родственники пострадавших;
- 46 чел. – родственники погибших;
- 32 чел. – очевидцы теракта [10].

Итак, медицинская реабилитация включает комплексное применение лечебных факторов [14, 22], особое значение приобретает создание преемственности методов восстановительного лечения [23], поэтому врачам, работающим с пострадавшими при терактах, следует помнить, что исключительно фармакологический подход к лечению последствий тяжелых душевных потрясений ведет к подавлению симптомов, но не избавляет от причины расстройства, которое переходит в хроническую форму и отрицательно влияет на качество жизни пострадавшего, приводя к нарушению его социальной адаптации. Развитие медицинской науки вывело оказание специализированной медицинской помощи на новый уровень, что диктует необходимость изменения требований к подготовке кадров [11]. В связи с этим, назрела необходимость при постдипломной подготовке слушателей предусмотреть лекции по психолого-психиатрическим расстройствам людей, ставших жертвами террористических актов, что способствует формированию у врачей необходимых компетенций, касающихся организации оказания помощи в зоне теракта, своевременной диагностике острых стрессовых реакций у пострадавших и их дальнейшей успешной реабилитации [4, 23].

Заключение

Проблема терроризма глобальна по своей сути, и нет ни одного государства в мире, которое может жить сегодня в полной уверенности в том, что это явление рано или поздно не коснется его граждан. Общество должно быть готово к тому, что борьба с терроризмом может при-

обрести долговременный характер, а не сводиться лишь к проведению отдельных мероприятий. Приведенные в исследовании факты показали, что наиболее эффективным методом оказания медицинской помощи пострадавшим при теракте является интегральная модель межведомственного взаимодействия в виде работы психолого-психиатрической бригад территориального центра медицины катастроф при оказании экстренной психологической помощи.

Список литературы

1. Авдеев Ю.И. Основные тенденции современного терроризма // Современный терроризм: состояние и перспективы / Под ред. Е.И. Степанова. М., 2000. С. 157–175.
2. Агафонов А.Б. Современная государственная антитеррористическая деятельность США: (полит, аспекты, проблемы) : дис канд.политол. наук; Нижегород. гос. ун-т. Н. Новгород, 2000. 300 с.
3. Антонян Ю.М. Терроризм: криминологическое и уголовно-правовое исследование. М.: Щит, 1998. 306 с.
4. Баланчук В.Д. О необходимости повышения знаний студентов высших учебных заведения в вопросах оказания первой помощи и поведению в чрезвычайных ситуациях / В.Д. Баланчук, И.В. Пирумова, Е.А. Калининченко и др. // Современная наука: актуальные проблемы и пути их решения. 2015. №9 (22). С. 55–57.
5. Беляев А.Ф. Здоровье моряков: проблемы и решения. М: Владивосток: Рус. остров, 2010. 312 с.
6. Блищенко В.И. Международно-правовые проблемы государственного терроризма: (на примере Чили): дис ... канд. юрид. наук: 12.00.10; Моск. гос. ин-т междунар. отношений МИД СССР. М., 1989.
7. Быховец Ю.В. Представления о террористическом акте и переживание террористической угрозы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 3 с.
8. Вельтищев Д.Ю. Острые стрессовые расстройства: факторы прогноза и профилактики затяжного течения // Социальная и клиническая психиатрия. 2010; 10 (2): 48–51.
9. Дикаев С.У. Уголовная ответственность за терроризм: учеб. пособие; Уфим. юрид. ин-т МВД Рос. Федерации. Уфа, 2000. 75 с.
10. Дубинкин В.А., Агошков А.И., Малинина Е.В. Медицинская помощь в чрезвычайных ситуациях. Учебное пособие. Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2016. 132 с.

11. Дубинкин В.А., Тушков А.А. Медицина катастроф в условиях мирного и военного времени: монография. Владивосток: Издательский дом Дальневост. федерал. ун-та, 2013. 136 с.
12. Захаров Д. Терроризм – необъявленная война против человечества // Новый Акрополь. Философия, психология, наука, искусство 2001. № 5 (24). С. 5–9.
13. Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития // Вестник восстановительной медицины, 2013, №5. С. 3–8.
14. Иванова Г.Е., Стаховская Л.В., Репьев А.П. Правовые основы оказания помощи по медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. 2014; 1: 2–5.
15. Кабанов П.А. Виктимология терроризма: вопросы формирования и развития // Виктимология. 2016. №4 (10). С. 12–22.
16. Кара-Мурза С. Тезисы о терроризме [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http:// www.nuweb.jinr.ru](http://www.nuweb.jinr.ru)
17. Либиг М. Стратегический контекст современного иррегулярного ведения войн [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.Df.ru/~metuniv.consort.LIEBIG/html>. (Приложение к журналу «Россия – 2010», М).
18. Метелев С.Е. Современный терроризм и методы антитеррористической деятельности. М.: Омск, 2008. 332 с.
19. Мирский Г. Современный терроризм в контексте глобализации // Мировая экономика и междунар. отношения. 2002. № 3. С. 36–46.
20. Ольшанский Д.В. Психология терроризма. СПб.: Питер, 2002. 228 с.
21. Ослон А. 10 тезисов о Новой Эпохе // Америка: взгляд из России (до и после 11 сентября). М., 2001.
22. Петрищев В. Е. Российское законодательство: профилактика терроризма // Современный терроризм: состояние и перспективы / Под ред. Е. И. Степанова. М., 2000. С. 200–216.
23. Пирогова И.А. Организация и проведение внутривузовского конкурса по оказанию первой помощи в условиях чрезвычайных ситуаций / И.А. Пирогова, А.В. Чукичев, Н.М. Шлепотина и др. // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 1. №2 (13). С. 15–20.
24. Преснякова Л. Терракты в США: что потом? // Америка: взгляд из России (до и после 11 сентября). М., 2001.
25. Резина Л.А. Первая медицинская помощь в условиях чрезвычайных ситуаций // Вестник СМУС. 2016. №3 (14). С. 45–49.
26. С чего начинается ваххабизм? [Электронный ресурс]. <http://www.islam.ru>.
27. Степанов Е.И. Введение: Терроризм как предмет конфликтологической экспертизы // Современный терроризм: состояние и перспективы / Под ред. Е. И. Степанова. М., 2000. С. 5–8.

28. Терроризм: психологические и политические аспекты / Р. Лукабо, Х.Э. Фукуа, Д.П. Кенджеми, К. Ковальски [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.agentura.ru>.
29. Указ Президента РФ от 5 февраля 2010 года № 146 «О Военной доктрине Российской Федерации».
30. Шкарин В.В., Ярмолич В.А., Рогаевский А.А., Баканов С.М. Особенности организации и оказания медицинской помощи пострадавшим при террористических актах в Волгограде // Медицина катастроф. 2014; 3: 19–22.
31. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
32. Gary LaFree, Joshua D. Freilich. The Handbook of the Criminology of Terrorism. Wiley-Blackwell, 2016. 632 p.
33. Kaplan J. History and Terrorism // The Journal of American History. 2011. June, pp. 101–107.
34. Kushner, Harvey W. Encyclopedia of Terrorism. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2003. 538 p.
35. Rapoport D.C. Before the Bombs There Were the Mobs: American Experiences with Terror // Terrorism and Political Violence. №20. (April 2008), pp. 167–194.
36. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research (10th revision). World Health Organization. Geneva: 1992.
37. Vanderhoof D.J.W. The Criminology of Terrorism. Pembroke, 2001. Brooks, Graham The criminology of terrorism: closing the gap. BSc dissertation, University of Portsmouth, 2007.

References

1. Avdeev Yu.I. *Sovremennyy terrorizm: sostoyanie i perspektivy* [Modern terrorism: state and prospects] / Ed. E. I. Stepanov. M., 2000. S. 157–175.
2. Agafonov A.B. *Sovremennaya gosudarstvennaya antiterroristicheskaya deyatel'nost' SShA: (polit, aspekty, problemy)* [Modern state anti-terrorist activity of the USA: (polit, aspects, problems)]. N. Novgorod, 2000. 300 p.
3. Antonyan Yu.M. *Terrorizm: kriminologicheskoe i ugovovno-pravovoe issledovanie* [Terrorism: criminological and criminally-legal research]. M.: Shchit, 1998. 306 p.
4. Balanchuk V.D., Pirumova I.V., Kalinichenko E.A. et al. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy i puti ikh resheniya*. 2015. №9 (22), pp. 55–57.
5. Belyaev A.F. *Zdorov'e moryakov: problemy i resheniya* [Seafarers' health: problems and solutions]. M: Vladivostok: Rus. ostrov, 2010. 312 p.

6. Blishchenko V.I. *Mezhdunarodno-pravovye problemy gosudarstvennogo terrorizma: (na primere Chili)* [International legal problems of state terrorism: (on the example of Chile)]. M., 1989.
7. Bykhovets Yu.V. *Predstavleniya o terroristicheskom akte i perezhivanie terroristicheskoy ugrozy* [Representations about a terrorist act and the experience of a terrorist threat]. Moskva, 2007. 3 p.
8. Vel'tishchev D.Yu. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2010; 10 (2): 48–51.
9. Dikaev S.U. *Ugolovnaya otvetstvennost' za terrorizm* [Criminal responsibility for terrorism]; Ufim. jurid. in-t MVD Ros. Federatsii. Ufa, 2000. 75 p.
10. Dubinkin V.A., Agoshkov A.I., Malinina E.V. *Meditsinskaya pomoshch' v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medical assistance in emergency situations]. Vladivostok: Izd-vo DVFU, 2016. 132 p.
11. Dubinkin V.A., Tushkov A.A. *Meditsina katastrof v usloviyakh mirnogo i voennogo vremeni* [Medicine of disasters in conditions of peaceful and war time]. Vladivostok: Izdatel'skiy dom Dal'nevost. federal. un-ta, 2013. 136 p.
12. Zakharov D. *Novyy Akropol'. Filosofiya, psikhologiya, nauka, iskusstvo* 2001. № 5 (24), pp. 5–9.
13. Ivanova G.E. *Meditsinskaya reabilitatsiya v Rossii. Perspektivy razvitiya // Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*, 2013, №5. S. 3–8.
14. Ivanova G.E., Stakhovskaya L.V., Rep'ev A.P. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2014; 1: 2–5.
15. Kabanov P.A. *Viktimologiya*. 2016. №4 (10), pp. 12–22.
16. Kara-Murza S. *Tezisy o terrorizme* [Theses on terrorism]. [http:// www.nuweb.jinr.ru](http://www.nuweb.jinr.ru)
17. Libig M. *Strategicheskii kontekst sovremennogo irregulyarnogo vedeniya voyn* [Strategic context of modern irregular warfare]. <http://www.Df.ru/~metuniv.consor.LIEBIG/html>
18. Metelev S.E. *Sovremennyy terrorizm i metody antiterroristicheskoy deyatelnosti* [Modern terrorism and methods of antiterrorist activity]. M.: Omsk, 2008. 332 p.
19. Mirskiy G. *Mirovaya ekonomika i mezhdunar. otnosheniya*. 2002. № 3, pp. 36–46.
20. Ol'shanskiy D.V. *Psikhologiya terrorizma* [Psychology of terrorism]. SPb.: Piter, 2002. 228 p.
21. Oslon A. *Amerika: vzglyad iz Rossii (do i posle 11 sentyabrya)* [America: a view from Russia (before and after September 11)]. M., 2001.
22. Petrishchev V.E. *Sovremennyy terrorizm: sostoyanie i perspektivy* [Modern terrorism: the state and prospects] / ed. E. I. Stepanov. M., 2000. S. 200–216.
23. Pirogova I.A., Chukichev A.V., Shlepotina N.M. et al. *Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2016. V. 1. №2 (13), pp. 15–20.

24. Presnyakova L. *Amerika : vzglyad iz Rossii (do i posle 11 sentyabrya)* [America: a view from Russia (before and after September 11)]. M., 2001.
25. Rezina L.A. *Vestnik SMUS*. 2016. №3 (14), pp. 45–49.
26. *S chego nachinaetsya vakhkhabizm?* [What does Wahhabism begin with?]. <http://www.islam.ru>.
27. Stepanov E.I. *Sovremennyy terrorizm: sostoyanie i perspektivy* [Modern terrorism: state and prospects] / Ed. E. I. Stepanov. M., 2000, pp. 5–8.
28. Lukabo R., Fukua X.E., Kendzhemi D.P., Koval'ski K. *Terrorizm: psikhologicheskie i politicheskie aspekty* [Terrorism: psychological and political aspects]. <http://www.agentura.ru>.
29. Ukaz Prezidenta RF ot 5 fevralya 2010 goda № 146 «O Voennoy doktrine Rossiyskoy Federatsii» [Decree of the President of the Russian Federation of February 5, 2010 No. 146 “On the Military Doctrine of the Russian Federation”].
30. Shkarin V.V., Yarmolich V.A., Rogavskiy A.A., Bakanov S.M. *Meditsina katastrof*. 2014; 3: 19–22.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: 4th ed.* Washington (DC): American Psychiatric Association; 1994.
32. Gary LaFree, Joshua D. Freilich. *The Handbook of the Criminology of Terrorism*. Wiley-Blackwell, 2016. 632 p.
33. Kaplan J. History and Terrorism. *The Journal of American History*. 2011. June, pp. 101–107.
34. Kushner, Harvey W. *Encyclopedia of Terrorism*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, 2003. 538 p.
35. Rapoport D.C. Before the Bombs There Were the Mobs: American Experiences with Terror. *Terrorism and Political Violence*. №20. (April 2008), pp. 167–194.
36. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research (10th revision). World Health Organization. Geneva: 1992.
37. Vanderhoof D.J.W. *The Criminology of Terrorism*. Pembroke, 2001. Brooks, Graham *The criminology of terrorism: closing the gap*. BSc dissertation, University of Portsmouth, 2007.

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Дубинкин Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России
просп. Острякова, 2, г. Владивосток, 690002, Российская Федерация
500609@bk.ru

Халиман Анна Сергеевна, студент последнего курса Лечебного факультета
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России
просп. Острякова, 2, г. Владивосток, 690002, Российская Федерация
anny_beauty.95@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Dubinkin Vladimir Alexandrovich, MD, Professor

Pacific State Medical University

2, Ostryakova ave., Vladivostok, Primorskiy Region, 690095, Russian Federation

500609@bk.ru

SPIN-code: 5912-7380

ORCID: 0000-0001-5242-5922

Scopus Author ID: 783297

Khaliman Anna Sergeevna, Student

Pacific State Medical University

2, Ostryakova ave., Vladivostok, Primorskiy Region, 690095, Russian Federation

anny_beauty.95@mail.ru

SPIN-code: 2816-9340

ORCID: 0000-0001-7025-0476

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

(<http://discover-journal.ru/guidelines.html>)

В журнале публикуются статьи, научные обзоры и сообщения проблемного и научно-практического характера, представляющие собой результаты завершенных исследований о важнейших достижениях в основных разделах фундаментальных и прикладных исследований, обладающие новизной и представляющие интерес для широкого круга читателей журнала, а также передовой опыт в области клинической, профилактической медицины, биологии и сельского хозяйства.

Требования к оформлению статей

Объем рукописи	7-24 страницы формата А4, включая таблицы, иллюстрации, список литературы; для аспирантов и соискателей ученой степени кандидата наук – 7-10.
Поля	все поля – по 20 мм
Шрифт основного текста	Times New Roman
Размер шрифта основного текста	14 пт
Межстрочный интервал	полutorный
Отступ первой строки абзаца	1,25 см
Выравнивание текста	по ширине
Автоматическая расстановка переносов	включена
Нумерация страниц	не ведется
Формулы	в редакторе формул MS Equation 3.0
Рисунки	по тексту
Ссылки на формулу	(1)
Ссылки на литературу	[2, с.5], цитируемая литература приводится общим списком в конце статьи в порядке упоминания

**ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ
ССЫЛКИ-СНОСКИ ДЛЯ УКАЗА-
НИЯ ИСТОЧНИКОВ**

Обязательная структура статьи

УДК

ЗАГЛАВИЕ (на русском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на русском языке)

Аннотация (на русском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой
(на русском языке)

ЗАГЛАВИЕ (на английском языке)

Автор(ы): фамилия и инициалы (на английском языке)

Аннотация (на английском языке)

Ключевые слова: отделяются друг от друга точкой с запятой
(на английском языке)

Текст статьи (на русском языке)

- 1. Введение.**
- 2. Цель работы.**
- 3. Материалы и методы исследования.**
- 4. Результаты исследования и их обсуждение.**
- 5. Заключение.**
- 6. Информация о конфликте интересов.**
- 7. Информация о спонсорстве.**
- 8. Благодарности.**

Список литературы

Библиографический список по ГОСТ Р 7.05-2008

References

Библиографическое описание согласно требованиям журнала

ДАнные ОБ АВТОРАХ

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: улица, дом, город, индекс, страна (на русском языке)

Электронный адрес

SPIN-код в SCIENCE INDEX:

DATA ABOUT THE AUTHORS

Фамилия, имя, отчество полностью, должность, ученая степень, ученое звание

Полное название организации – место работы (учебы) в именительном падеже без составных частей названий организаций, полный юридический адрес организации в следующей последовательности: дом, улица, город, индекс, страна (на английском языке)

Электронный адрес

AUTHOR GUIDELINES

(<http://discover-journal.ru/en/guidelines.html>)

In the World of Scientific Discoveries publishes papers of problematic nature, as well as scientific reviews that reflect the most important achievements in the main fields of both the fundamental and applied research in medicine, biology and agricultural sciences.

Requirements for the articles to be published

Volume of the manuscript	7-24 pages A4 format, including tables, figures, references; for post-graduates pursuing degrees of candidate and doctor of sciences – 7–10.
Margins	all margins –20 mm each
Main text font	Times New Roman
Main text size	14 pt
Line spacing	1.5 interval
First line indent	1,25 cm
Text align	justify
Automatic hyphenation	turned on
Page numbering	turned off
Formulas	in formula processor MS Equation 3.0
Figures	in the text
References to a formula	(1)
References to the sources	[2, p. 5], references are given in a single list at the end of the manuscript in the order in which they appear in the text

DO NOT USE FOOTNOTES
AS REFERENCES

Article structure requirements

TITLE (in English)

Author(s): surname and initials (in English)

Abstract (in English)

Keywords: separated with semicolon (in English)

Text of the article (in English)

1. Introduction.

2. Objective.

3. Materials and methods.

4. Results of the research and Discussion.

5. Conclusion.

6. Conflict of interest information.

7. Sponsorship information.

8. Acknowledgments.

References

References text type should be Chicago Manual of Style

DATA ABOUT THE AUTHORS

Surname, first name (and patronymic) in full, job title, academic degree, academic title

Full name of the organization – place of employment (or study) without compound parts of the organizations' names, full registered address of the organization in the following sequence: street, building, city, postcode, country

E-mail address

SPIN-code in SCIENCE INDEX:

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ВЛИЯНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ НА СУБЪЕКТИВНУЮ ОЦЕНКУ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА Евсина М.Г., Полянская Е.А., Вишнева Е.М.	12
ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ЭНДОДОНТО-ПАРОДОНТАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ Мороз П.В., Проходная В.А., Биркина Ю.А., Чистякова С.В.	26
АНЕМИЯ, КАК НАРУШЕНИЕ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВОГО И ПОСЛЕРОВОДОГО ПЕРИОДОВ ЖЕНЩИН МУРМАНСКОЙ ОБЛАСТИ Крыштоп В.А., Иванова И.В.	39
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЧАГОВОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА Ильинских Е.Н., Ильинских Н.Н., Замятина Е.В.	51
ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Ивашенко И.М., Шнякин П.Г., Катаева А.А., Павлова И.С., Григорян К.В., Ширванян М.А.	72
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФFUЗНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ОБУСЛОВЛЕННЫМ НАСЛЕДСТВЕННЫМИ МУТАЦИЯМИ Быков И.И., Немцова М.В., Хоробрых Т.В.	88
СУЖДЕНИЕ О ПОДБОРЕ ОПТИМАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ДЛЯ ВРАЧА-ЛЕЧЕБНИКА Волкова М.С., Липилкин П.В., Зиглер Г.Д., Моисеева Ю.Н., Недилько А.В., Сидоренко В.О., Терпицкая Т.А.	111

РЕЗУЛЬТАТЫ СТАБИЛОМЕТРИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВОЙТА-ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ДЦП	
Тучков В.Е., Киселев Д.А.	134
ХИМИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ СУДОРОГИ В ПСИХИАТРИИ – ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ (К 80-ЛЕТИЮ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ): НАУЧНЫЙ ОБЗОР	
Быков Ю.В., Беккер Р.А.	145
ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ПЕРЕФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У НАСЕЛЕНИЯ ХАКАСИЯ	
Берсенёва О.А., Агеева Е.С.	178
ПОРОГОВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РИСК МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ ХАКАСИЯ	
Берсенёва О.А., Агеева Е.С.	189
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ШКОЛЫ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА	
Алексеев И.А., Харьков Е.И., Иванов А.Г., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л.	204
ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, СТРУКТУРА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И КОМПЛАЕНТНОСТЬ СРЕДИ ВРАЧЕЙ КРУПНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ГОРОДА КРАСНОЯРСКА	
Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л.	223
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА HALOSYNTHIA AURANTIUM ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ	
Пономарева Т.И.	245
ПРОБЛЕМА ТЕРРОРИЗМА И МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ ПОСТРАДАВШИМ (НАУЧНЫЙ ОБЗОР)	
Дубинкин В.А., Халиман А.С.	258
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	273

CONTENTS

CLINICAL INVESTIGATIONS AND EXPERIMENTAL MEDICINE

THE INFLUENCE OF SUBCLINICAL NEPHROPATHY ON THE SUBJECTIVE HEALTH'S EVALUATION OF PATIENTS WITH MELLITUS DIABETES	12
Evsina M.G., Polianskaia E.A., Vishneva E.M.	12
CLINICO-FUNCTIONAL SUBSTANTIATION ORTHOPEDIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH ENDOPARODONTAL SYNDROME	26
Moroz P.V., Prochodnaya V.A., Birkina Y.A., Chistyakova S.V.	26
ANEMIA AS A FACTOR OF THE PREGNANCY DISORDER, AS WELL AS OF DISORDERS IN THE LABOR STAGE AND POSTPARTUM PERIOD AMONG WOMEN LIVING IN THE EXTREME NORTH (THE CASE OF THE MURMANSK REGION)	39
Kryshstop V.A., Ivanova I.V.	39
CLINICAL PREDICTIONAL CRITERIA FOR ENCEPHALITIC FORM OF ACUTE TICK-BORNE ENCEPHALITIS	51
Ilyinskikh E.N., Ilyinskikh N.N., Zamyatina E.V.	51
POSSIBILITIES OF POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF MALIGNANT BRAIN TUMORS (LITERATURE REVIEW)	72
Ivashchenko I.M., Shnyakin P.G., Kataeva A.A., Pavlova I.S., Grigoryan K.V., Shirvanyan M.A.	72
SURVEILLANCE OF PATIENTS WITH DIFFUSE GASTRIC CANCER ASSOCIATED WITH HEREDITARY MUTATIONS	88
Bykov I.I., Nemtsova M.V., Khorobrykh T.V.	88
SELECTION OF OPTIMAL RISK ASSESSMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE FOR GENERAL PRACTITIONER	111
Volkova M.S., Lipilkin P.V., Zigler G.D., Moiseeva Yu.N., Nedil'ko A.V., Sidorenko V.O., Terpitskaya T.A.	111

THE RESULTS OF THE APPLICATION OF COMPLEX METHODS OF REHABILITATION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY Tuchkov V.E., Kiselev D.A.	134
CHEMICALLY INDUCED THERAPEUTIC SEIZURES AS PREDECESSORS TO THE MODERN ELECTROCONVULSIVE THERAPY (FOR THE 80TH ANNIVERSARY OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY): SCIENTIFIC REVIEW Bykov Yu.V., Bekker R.A.	145
THE ANALYSIS OF CIRCULATING ENDOTHELIOCYTES IN PERIPHERAL BLOOD AT PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME FROM KHAKASSIA Bersenyeva O.A., Ageeva E.S.	178
THE CUT-OFF POINTS OF WAIST CIRCUMFERENCE FOR DETERMINATION OF RISK OF METABOLIC SYNDROME AMONG MALES AND FEMALES IN REPUBLIC OF KHAKASSIA Bersenyeva O.A., Ageeva E.S.	189
FEATURES OF THE QUALITY OF LIFE BEFORE AND AFTER THE SCHOOL OF ARTERIAL HYPERTENSION AT THE PERSONS OF THE AGE AND SENIOR AGE Alekseev I.A., Kharkov E.I., Ivanov A.G., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L.	204
FREQUENCY OF MEETING, STRUCTURE OF ARTERIAL HYPERTENSION AND COMPLICATION AMONG DOCTORS OF LARGE CLINICAL HOSPITAL OF KRASNOYARSK CITY Derevyannich E.V., Balashova N.A., Yaskevich R.A., Moskalenko O.L.	223
EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF HALOCYNTHIA AURANTIUM EXTRACT AT EXPERIMENTAL RAY IMPACT Ponomareva T.I.	245
THE PROBLEM OF TERRORISM AND MEDICAL ASSISTANCE IS POST-DATED (SCIENTIFIC REVIEW) Dubinkin V.A., Khaliman A.S.	258
RULES FOR AUTHORS	273

Подписано в печать 11.06.2018. Дата выхода в свет 29.06.2018. Формат 60x84/16. Усл. печ. л. 20,09. Тираж 5000 экз. Свободная цена. Заказ ВМНО3010/017. Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии «Издательство «Авторская Мастерская». Адрес типографии: ул. Пресненский Вал, д. 27 стр. 24, г. Москва, 123557 Россия.