



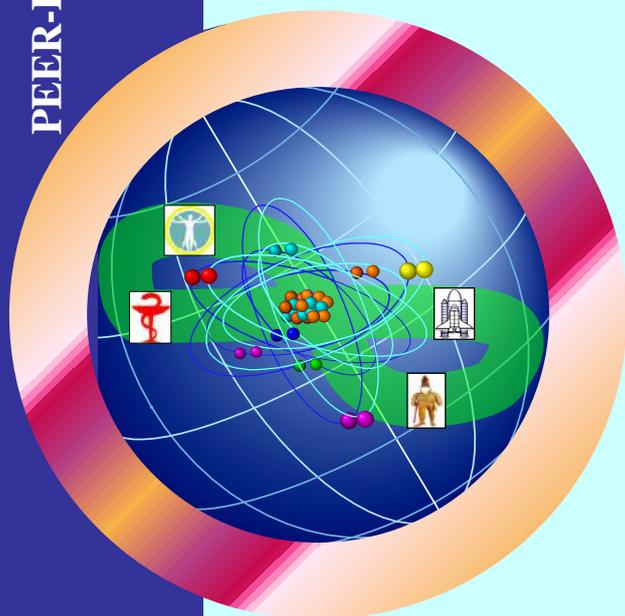
ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение



5, 2017

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

Учредитель:
Государственный медицинский
университет города Семей
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве по инвестициям и
развитию Республики Казахстан
Комитете связи, информатизации и
информации № 15475-Ж.

Входит в Перечень научных
изданий, рекомендуемых Комите-
том по контролю в сфере
образования и науки МОиН
Республики Казахстан для
публикации основных результатов
научной деятельности (Приказ
№1033 от 05.07.2013г.)

Включен в Ulrich's Periodicals
Directory, Global Health, CAB
Abstracts, InfoBase Index,
Directory of Research Journals
Indexing, Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ),
E-library.ru, Cyberleninka.ru, ISI
(International society of Indexing),
NSD (Norwegian register for
scientific journals)

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена. При цитировании
материалов ссылка на журнал
обязательна.

Отпечатано в типографии

Государственного медицинского

университета города Семей

Подписано в печать: 28.10.2017г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 21,7

Тираж 500 экз., зак.128

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5, 2017

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Главный редактор:

доктор медицинских наук

Е.Т. Жунусов

Зам. главного редактора:

доктор медицинских наук,

А.А. Дюсупов

Международный редактор:

доктор медицины, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

Р. Андерссон (Швеция), Ж.А. Арзыкулов (Казахстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Индия),

К. Даунинг (Гонконг), Ж.Ш. Жумадилов (Казахстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Япония),

А. Калининченко (Россия), М.К. Кульжанов (Казахстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (США), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (США), А. Марк (Великобритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Южная Африка), С. Саймон (США),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Япония),

М.К. Телеуов (Казахстан), М. Хоши (Япония),

А. Цыб (Россия), Н.Ж. Чайжунусова (Казахстан)

Т.Ш. Шарманов (Казахстан), С. Ямашита (Япония)

Редакционная коллегия:

К.К. Джаксылыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

Journal is registered in Ministry for investment and development of the Republic of Kazakhstan communication, informatization and information committee on 20 July 2015. Certificate of registration of a periodical printed publication № 15475-Ж.

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 05.07.2013 №1033)

The journal is indexed in Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Russian Science Citation Index, Scientific electronic library E-library.ru, Cyberleninka.ru, ISI (International society of Indexing), NSD (Norwegian register for scientific journals)

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,

Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)

Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,

N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

In case of citation of materials a link on the journal is required.

Printed by printing office of Semey State medical university

Signed in press on October 28, 2017

Format 60x90/8. 21,7 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 128

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

5, 2017

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed multidisciplinary journal, which publishes original articles, literature reviews, clinical case, short communications and conference reports covering all areas of clinical medicine and public health. The primary audience of the journal includes biomedical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

Chief editor:

Doctor of medical science, professor

E.T. Zhunussov

Deputy Editor in Chief:

Doctor of medical science

A.A. Dyussupov

International editor:

MD, MPhil, Dr.med., professor

A.M. Grijibovski (Norway / Russia)

Editorial board:

R. Andersson (Sweden), Z.A. Arzykulov (Kazakhstan),

S. Vitcraft (USA), P. Gupta (India), K. Downing (Hong Kong),

Z.S. Zhumadilov (Kazakhstan), A. Zel (Hungary),

T. Ikeda (Japan), A. Kalinichenko (Russia),

M.K. Kulzhanov (Kazakhstan), I. Lampl (Israel),

C. Land (USA), V. Lesovoi (Ukraine), R. Letfullin (USA),

A. Mark (Great Britain), Y. Meszarosh (Hungary),

M. Mittelman (Israel), K. Peltser (South Africa),

S. Saimon (USA), Y. Slezak (Slovakia),

N. Takamura (Japan), M.K. Teleuov (Kazakhstan),

M. Hoshi (Japan), A. Tsyb (Russia),

N.Zh. Chayzhunussova (Kazakhstan),

T.Sh. Sharmanov (Kazakhstan), S. Yamashita (Japan)

Editorial staff:

K.K. Dzhaksalykova (Semey), M.Zh. Espenbetova (Semey),

G.A. Zhuaspaeva (Semey), R.L. Ivanova (Semey),

L.K. Karazhanova (Semey), M.R. Madieva ((Semey),

Z.A. Manambaeva (Semey), T.K. Raisov (Almaty),

N.R. Rakhmetov (Almaty), T.N. Khaibullin (Semey),

N.K. Shaimardanov (Semey),

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті

1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының
инвестициялар және даму министр-
лігі байланыс, ақпараттандыру және
ақпарат комитеті 2015 ж. 20 шілде
тіркелген. Мерзімді баспасөз
басылымын есепке қою туралы
күәлігі № 15475-Ж

Журнал ғылыми қызметтің негізгі
нәтижелерін жариялау үшін
Қазақстан Республикасының БҒМ
білім және ғылым саласындағы
бақылау бойынша Комитетімен
ұсынылған ғылыми басылымдар
Тізімдемесіне кіреді (Бұйрық
№1033 05.07.2013ж.)

Ulrich's Periodicals Directory,
Global Health, CAB Abstracts,
InfoBase Index, Directory of
Research Journals Indexing,
Ғылыми дәйектеу Ресейлік
индекс (РИНЦ), E-library.ru. -
Ғылыми электронды кітапханаға,
Cyberleninka.ru, ISI (International
society of Indexing), NSD
(Norwegian register for scientific
journals) енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көш., 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университетінің
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.10.2017.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 21,7

Таралуы 500 дана. Зак.128

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

5, 2017

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы -
рецензияланатын пәнаралық ғылыми-практикалық
журнал, клиникалық медицина мен қоғамдық
денсаулықпен байланысты бірегей зерттеулер
нәтижелерін, әдеби шолуларды, кең шеңберлі сұрақтар
бойынша конференциялар туралы қысқа мәлімдемелер
мен есептерді жариялайды. Биомедициналық ғылыми
қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен
қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен
магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы
болып табылады.

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Е.Т. Жүнүсов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

А.А. Дюсупов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Ресей)

Редакциялық кеңес:

Р. Андерссон (Швеция), Ж. А. Арзыкулов (Қазақстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Үндістан),

К. Даунинг (Гонконг), Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),

А. Калининченко (Ресей), М.К. Кульжанов (Қазақстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (АҚШ), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (АҚШ), А. Марк (Ұлыбритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Солтүстік Африка), С. Саймон (АҚШ),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Жапония),

М.К. Телеуов (Қазақстан), М. Хоши (Жапония),

А. Цыб (Ресей), Н.Ж. Чайжунусова (Қазақстан),

Т.Ш. Шарманов (Қазақстан), С. Ямашита (Жапония)

Редакциялық алқа:

К.К. Джаксалыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

Содержание**Методология научных исследований**

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.
Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS

Белихина Т.И., Пивина Л.М., Дюсупов А.А., Семенова Ю.М., Манатова А.М., Чайжунусова Н.Ж.
Методологические основы организации медико-экологических исследований по оценке состояния здоровья населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан

Оригинальные исследования

Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е.
Факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в Восточном Казахстане

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Ион Бологан
Влияние уровня содержания ассоциированного с беременностью плазменного белка - А (PAPP-A) на развитие нарушений роста плода

Ken Inoue, Hisanobu Kaiya, Naomi Hara, Yuji Okazaki
Comparison of clinical features of panic disorder patients with and without family history of psychiatric disorders

Мильчаков К.С.
Оценка распространенности факторов риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом

Обзор литературы

Тажиева А.Е., Резник В.Л., Гржибовский А.М.
Организация первичной медико-санитарной помощи больным сахарным диабетом 2 типа в отдельных странах-членах организации экономического сотрудничества и развития

Галимжанов А.М.
Комментарии к Европейским рекомендациям по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 года

Мильчаков К.С.
Современные подходы к оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертензии при хронической болезни почек

Хагай Е.И., Абильмажинова Г.Д.
Врожденные пороки сердца у детей, осложненные легочной гипертензией. Диагностика и лечение. Литературный обзор

Манатова А.М., Семенова Ю.М., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Дюсупов А.А., Рахимжанова А.
Оценка психологического статуса лиц, проживающих в условиях радиационного воздействия: систематический обзор

Пивина Л.М., Семенова Ю.М., Белихина Т.И., Манатова А.М., Дюсупов А.А., Аукунов Н.Е.
Риск развития нарушений неспецифической резистентности при длительном воздействии малых доз радиации

Table Of Contents**Research methodology**

- 5-28 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatoва K.K., Gorbatoва M.A., Grjibovski A.M.**
Survival analysis in health sciences using SPSS software
- 29-41 **Belikhina T.I., Pivina L.M., Dyussupov A.A., Semenova Yu.M., Manatova A.M., Chaizhunussova N.Zh.**
Methodological basis of the organization of medical and environmental research to assess the health status of the population living in ecologically unfavorable territories of Kazakhstan
- 42-54 **Mussina A.Ye., Tuleutayeva R.Ye.**
Factors influencing on adherence to antihypertensive therapy at patients with arterial hypertension in East Kazakhstan
- 55-66 **Kystaubayeva A.S., Tanysheva G.A., Sharypova M.G., Kyrykbaeva S.S., Semenova Yu.M., Ion Bologan**
The influence of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) on intrauterine growth restriction
- 67-75 **Ken Inoue, Hisanobu Kaiya, Naomi Hara, Yuji Okazaki**
Сравнение клинических особенностей панических расстройств у пациентов с семейной историей психических расстройств и без нее
- 76-87 **Milchakov K.S.**
Estimating the prevalence of risk factors for progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis
- Reviews**
- 88-98 **Tazhiyeva A.Ye., Reznik V.L., Grjibovski A.M.**
Organization of primary health care for type II diabetes patients in selected OECD countries
- 99-112 **Galimzhanov A.M.**
Comments on 2017 European guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation
- 113-128 **Milchakov K.S.**
Modern approaches to risk assessment, mechanisms of development and principles of treatment for arterial hypertension in chronic kidney disease
- 129-144 **Khagay Ye.I., Abilmazhinova G.D.**
Congenital heart diseases in children complicated by pulmonary hypertension. Diagnosis and treatment. Literature review.
- 145-157 **Manatova A.M., Semenova Yu.M., Pivina L.M., Belikhina T.I., Dyussupov A.A., Rakhymzhanova A.**
Assessment of psychological status of the people living in the conditions of radiation exposure: a systematic review
- 158-171 **Pivina L.M., Semenova Yu.M., Belikhina T.I., Manatova A.M., Dyussupov A.A., Aukenov N.E.**
Risk of disorders of nonspecific resistance due to long-term exposure to radiation in small doses

Получена: 5 сентября 2017 / Принята: 8 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 614.2 + 303.4

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАКЕТА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ SPSS

Екатерина Е. Шарашова ¹,

Камила К. Холматова ²,

Мария А. Горбатова ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Андрей М. Гржибовский ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Национальный Институт Общественного Здоровья, г. Осло, Норвегия;

⁴ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Резюме

В статье представлены теоретические основы проведения двух методов анализа выживаемости для прогнозирования значения одной зависимой дихотомической переменной на основании одной или двух независимых за определенный временной интервал при использовании пакета прикладных статистических программ SPSS. На практических примерах описаны принципы проведения анализа Каплана-Мейера и использования таблиц дожития для одной и нескольких групп пациентов и варианты интерпретации полученной информации.

Ключевые слова: анализ выживаемости, таблицы дожития, кривые дожития, метод Каплан-Мейера, SPSS.

Abstract

SURVIVAL ANALYSIS IN HEALTH SCIENCES USING SPSS SOFTWARE

Ekaterina E. Sharashova ¹,

Kamila K. Kholmatova ²,

Maria A. Gorbato ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Andrej M. Grjibovski ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Arctic University of Norway, Tromsø, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

In this paper we present theoretical basis of the two methods of survival analysis for the prognosis of survival dependent on one or two independent variables during the time period with the use of SPSS software. We describe the main principles of Kaplan-Meier analysis and survival tables for one or several groups. Special emphasis is given to interpretation of the results and practical examples.

Key words: survival analysis, Kaplan-Meier analysis, life tables, survival curves, SPSS.

Түйіндеме

SPSS СТАТИСТИКАЛЫҚ БАҒДАРЛАМАСЫ ПАКЕТІН ПАЙДАЛАНУМЕН ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ ӨМІРШЕҢДІКТІ ТАЛДАУДЫ ҚОЛДАНУ

Екатерина Е. Шарашова¹,**Камила К. Холматова**²,**Мария А. Горбатова**², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>**Андрей М. Гржибовский**²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>¹ Норвегия Арктикалық университеті, Тромсё, Норвегия;² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;³ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;⁵ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

Мақалада SPSS қолданбалы статистиалық бағдарламалар пакетін пайдалану кезінде нақты уақыт арасында бір немесе екі тәуелсіздік негізінде бір тәуелді дихотомиялық ауыспалыны нәтижесін баолжау үшін өміршеңдікті талдаудың екі әдісін өткізудің теориялық негіздері көрсетілген. Бір немесе бінеше топтар үшін өміршеңдік кестелерін пайдалану мен Каплан – Мейерге талдау өткізу принциптері тәжірибелік үлгілерде суреттелген.

Негізгі сөздер: өміршеңдігіне талдау, өміршеңдік, өміршеңдік кестесі, Каплан –Мейер әдісі, SPSS.

Библиографическая ссылка:

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 5-28.

Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grijibovski A.M. Survival analysis in health sciences using SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 5-28.

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. SPSS статистикалық бағдарламасы пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы өміршеңдікті талдауды қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 5-28.

В предыдущем выпуске журнала [6] мы изучали, что использование логистического регрессионного анализа позволяет нам предсказывать значение зависимой дихотомической переменной по известным значениям нескольких переменных-предикторов. Однако, довольно часто для нас может быть важным не только вероятность наступления исхода, но также и временной интервал, за который данный исход может наступить. Например, какова продолжительность госпитализации пациентов с определенным заболеванием, период времени между постановкой диагноза и смертью пациента от злокачественного

заболевания, период заживления раны при использовании какого-либо лекарственного средства? При этом, интересующий нас исход может наступить не у каждого наблюдаемого, а интервал времени наблюдения пациентов может быть разным. Может потребоваться значительный период времени, чтобы оценить пяти- или десятилетнюю выживаемость пациентов с определенным видом онкопатологии: если таких пациентов не очень много и мы начнем их включать проспективно, то период от начала исследования до окончания периода наблюдения последнего пациента может увеличиться на год, а то и несколько лет. Некоторые пациенты могут

выбывать из исследования по ряду причин: смерть от другого заболевания или в результате несчастного случая, переезд в другой город, отказ от дальнейшего наблюдения и т.д., что приведет к истощению нашей выборки к моменту окончания наблюдения и снижению статистической мощности при обработке результатов исследования. Все это осложняет проведение исследования, может вести к значительным финансовым затратам, а в итоге не принести желаемого результата. В связи с этим, мы не всегда можем просто посчитать процент умерших и среднее время до наступления события в группе, а следует использовать более сложные методики.

Анализ дожития/выживаемости (анализ наступления событий) – это метод, с помощью которого в течение определенного периода времени изучают закономерности появления определенного исхода у представителей наблюдаемой выборки [1, 7, 9-12]. При этом исследователя интересуют выживаемость (измеряется долями единицы или в процентах) и период времени до возникновения изучаемого события (может быть любым: от секунд до десятилетий). Анализ был назван так в связи с его первоначальным широким применением для анализа выживаемости людей в медицинских исследованиях и страховой сфере, однако потом он нашел свое применение и в других областях. Таким образом, изучаемым исходом может быть не только выживаемость за определенный временной интервал, но также и любой другой дихотомический исход, который случается лишь однажды (или учитывается только первое событие) за период наблюдения [1, 12-13].

В связи с тем, что состав выборки может меняться, а время наблюдения за членами выборки будет различным, в результате будут собраны данные, содержащие неполную информацию об определенных представителях выборки (цензурированные данные). Цензурированные данные – данные, характеризующие процесс, который на момент последнего обследования не заканчивается наступлением изучаемого исхода. Например, данные о пациентах с онкопатологией, которые остались живы на момент окончания периода наблюдения пять лет (если нас

интересует пятилетняя выживаемость). У них изучаемое событие (исход или в данном случае смерть) не произошло и неизвестно, когда оно произойдет, поэтому у нас нет точной информации о периоде от постановки диагноза до смерти этих пациентов. Второй вариант цензурированных случаев – пациенты, которые выпадают из-под наблюдения (в случае переезда в другой город или отказа от наблюдения и т.д.), об изучаемом событии у этих пациентов узнать информацию также не представляется возможным. Использование для анализа всей информации, включая цензурированные данные, является особенностью метода дожития. Цензурирование может быть правосторонним (если известен момент начала исследования, а его окончание будет располагаться справа от точки начала на временной прямой) или левосторонним (если неизвестным является время начала заболевания или появления первых симптомов). Левостороннего цензурирования в исследованиях стоит избегать.

Период времени от начального события до исследуемого исхода называется временем ожидания или временем до события [1, 7]. В базу заносятся дата последнего контакта с пациентом для цензурированных наблюдений или дата индексного события (даже если сам контакт был позже).

Аналогично другим методам анализа в статистике, соответствующая функция распределения вероятности содержит всю информацию о выборке, однако она используется не в виде плотности распределения вероятности значения \square , а в виде функции выживания (survival function, S). Кумулятивная функция распределения $F(t)$ времен ожидания отражает вероятность того, что время ожидания события меньше t . Таким образом, функция выживания $S(t) = 1 - F(t)$ равна вероятности того, что событие не состоится ранее, чем по истечении времени t [1, 9].

В пакете статистических программ SPSS существует несколько статистических методов, позволяющих провести анализ дожития, в случаях, когда имеется неполная информация о выборке: использование таблиц дожития (Life tables), метод Каплана–Меиера (Kaplan–Meier analysis), регрессия

Кокса (Cox regression) и регрессия Кокса с зависящими от времени переменными-предикторами (Cox regression with time dependent covariates). В данной статье будут рассмотрены первые два метода, сходных по основным принципам применения. В этих методах в расчет принимаются не фактические даты начала наблюдения или исхода (так как они различны), а период времени от начала наблюдения до возникновения исхода или последнего контакта с наблюдаемыми. Затем данный период можно поделить на более короткие периоды, например, трехлетнюю выживаемость, можно представить как одно-, двух-, трехлетнюю. Все члены выборки, наблюдаемые более года, войдут в группу оценки вероятности однолетней выживаемости, наблюдаемые более двух лет – для оценки вероятности двухлетней выживаемости и т.д.

Метод Каплана–Меиера (Kaplan–Meier analysis) или множительный непараметрический метод (product-limit method) оценивает кумулятивную функцию выживания в момент возникновения каждого случая исхода, расчет которой производится по формуле, предложенной статистиками Е.Л. Капланом и Полем Мейером в 1958 г. [9]:

$$\widehat{S}(t) = \prod_{i=0}^T \frac{R_i - d_i}{R_i}$$

где R_i - количество объектов, доживающих до момента времени t_i , исключая выбывших,
 d_i - количество объектов, для которых произошёл исход в момент времени t_i ,
 $\frac{d_i}{R_i}$ - вероятность исхода.

При этом можно перемножать значения только для тех моментов времени, когда происходит хотя бы один исход, потому что,

если $d_i = 0$, то $\frac{R_i - d_i}{R_i} = 1$, что никак не меняет полученный результат. Для каждого случая создается новый ряд в таблице дожития, что делает данный метод не очень удобным для изучения выборки значительных объемов.

Оценку точности приближения кривой выживаемости может дать стандартная ошибка выживаемости, которую рассчитывают по формуле Гринвуда:

$$\sigma_{\widehat{S}} = \widehat{S}(t) \sqrt{\sum_{i=0}^t \frac{d_i}{R_i(R_i - d_i)}}$$

Доверительный интервал выживаемости в момент времени t с доверительной вероятностью $1 - \alpha$ можно определить по следующей формуле:

$$\widehat{S}(t) - \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha} < S(t) < \widehat{S}(t) + \sigma_{\widehat{S}} \Phi_{\alpha}$$

где Φ_{α} - квантиль нормального распределения. В медицинских исследованиях принято использовать 95% доверительный интервал.

Для применения данного метода необходимо соблюдение следующих критериев [1, 7-10, 12]:

1. момент начала наблюдения должен быть четко сформулирован. Например, при изучении выживаемости при онкозаболеваниях начальным может

считаться момент появления первых симптомов, момент установления диагноза, момент окончания лечения;

2. исход также должен быть четко определен. При изучении онкопатологии исходом может быть смерть, возникновение рецидива или прогрессирование заболевания;

3. для нецензурированных случаев (у которых произошел изучаемый исход) необходимо знать дату возникновения исхода или период времени от начала наблюдения до исхода;

4. для цензурированных случаев необходимо знать дату последнего контакта или период времени от начала наблюдения до контакта, когда у наблюдаемого еще не был зарегистрирован изучаемый исход;

5. цензурированные наблюдения (выбывшие) не должны отличаться по выживаемости от нецензурированных;

6. методы оценки выживаемости и определения исхода одинаковы для объектов, включенных в исследование на более ранних или более поздних сроках;

7. с течением времени не меняются условия, которые влияют на выживаемость (например, методы лечения);

8. Доли цензурированных случаев до момента окончания периода наблюдения должны быть примерно одинаковыми в изучаемых группах.

Количество объектов в анализируемой выборке должно быть более тридцати [13].

Рассмотрим методы анализа дожития на примере исследования, проведенного в Архангельске с целью выявления предикторов осложнений и факторов, влияющих на прогноз пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена. В исследование включали пациентов в возрасте до восьмидесяти лет, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда, в первые пять суток от его возникновения. Для оценки отдаленного прогноза учитывались данные 277 пациентов, выписанных и прошедших пероральный тест толерантности к глюкозе. За период двух лет была оценена частота возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) или совокупности сердечно-сосудистых исходов: смерть от сердечно-сосудистого заболевания, повторный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, госпитализация по поводу ишемической болезни сердца, реваскуляризация (то есть зависимая переменная бинарная (ККТ да/нет). Более подробно основные результаты исследования были описаны ранее [2-5].

Прежде чем перейти к самому методу, необходимо закодировать переменную, обозначающую временной интервал наблюдения. Если период времени был изначально внесен в базу количеством дней, месяцев или лет и т.п., то для дальнейшего его использования ничего делать не нужно. Если в базу данных внесены отдельно даты начала и окончания периода наблюдения, то необходимо рассчитать временной интервал периода наблюдения, для чего в пакете прикладных статистических программ SPSS имеются следующие опции. В случае, если момент начала и окончания наблюдения внесены отдельными полными датами, то в меню «Transform», используем окно «Date and Time Wizard» (рис. 1), где выбираем пункт «Calculate with dates and times», далее второй пункт «Calculate the number of time units between two dates» и вносим значения в соответствующие поля появившегося окна, выбираем единицы времени (в данном случае месяцы), затем присваиваем имя новой переменной (duration months CEP, период наблюдения в мес. для ККТ). Аналогично рассчитываем период в днях, в результате в базе данных появляются новые переменные (рис. 3).

Если день, месяц и год внесены отдельными переменными, то возможны два варианта: используем меню «Transform», «Date and Time Wizard», где выбираем пункт «Create a date/time variable from variables holding parts of dates or times» (далее год, месяц и день вносятся в отдельные поля, даем название переменной и выбираем формат даты; в итоге получаем отдельные даты и рассчитываем период по представленному выше алгоритму).

Второй более простой способ: заходим в меню «Transform», «Compute variable», далее через функцию YRMODA производится расчет периода (в окно «Target Variable» вносим название новой переменной продолжительность в днях, duration_days CEP), как показано на рис. 4, то есть из конечной даты наблюдения вычитаем исходную дату. В результате в базе также появляется новая переменная (рис. 3).

В том же окне «Date and Time Wizard» можно, выбрав первый пункт, подробно ознакомиться с вариантами кодировки дат в SPSS (рис. 1).

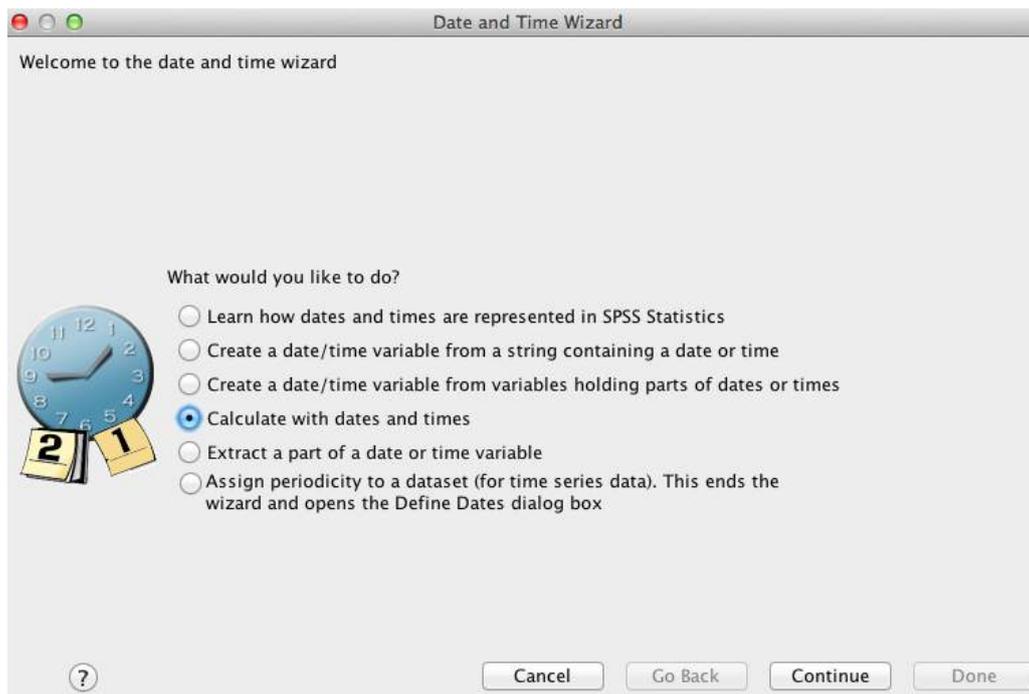


Рис. 1. Диалоговое окно «Date and Time Wizard».

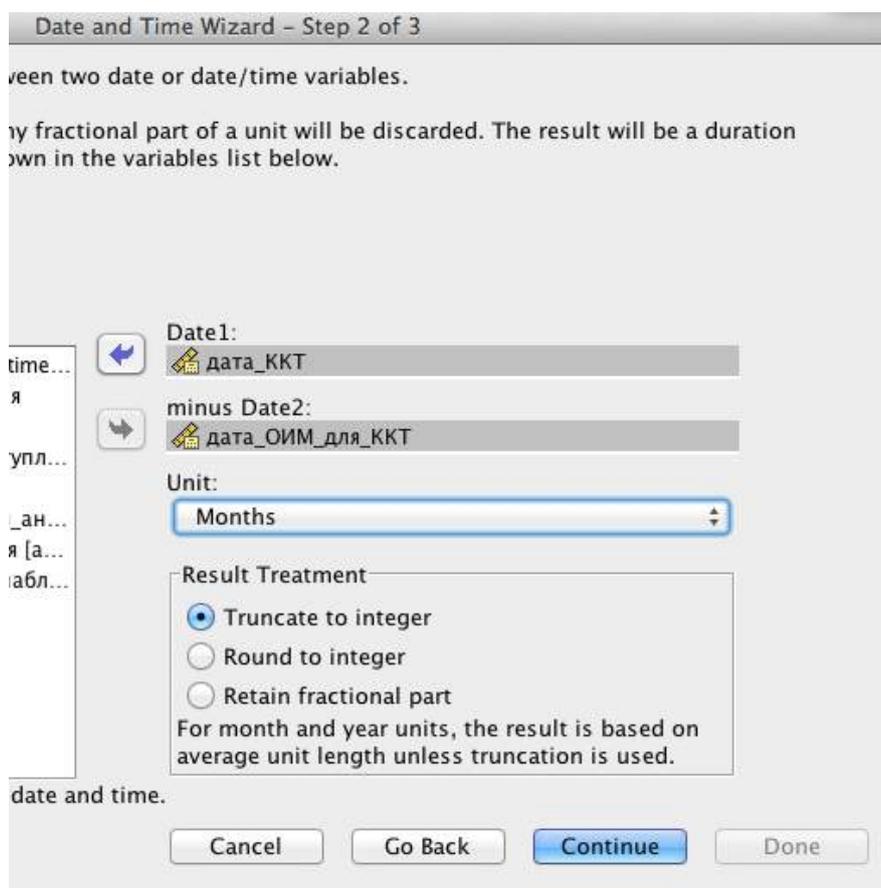


Рис. 2. Расчет периода наблюдения в диалоговом окне «Date and Time Wizard».

| | duration_months_CEP | duration_days_CEP |
|----|---------------------|-------------------|
| 1 | 10 | 330 |
| 2 | 24 | 752 |
| 3 | 4 | 123 |
| 4 | 3 | 97 |
| 5 | 8 | 268 |
| 6 | 6 | 188 |
| 7 | 24 | 732 |
| 8 | 9 | 293 |
| 9 | 2 | 73 |
| 10 | 4 | 128 |
| 11 | 24 | 746 |
| 12 | 24 | 753 |
| 13 | 24 | 749 |
| 14 | 24 | 735 |
| 15 | 24 | 735 |
| 16 | 3 | 103 |
| 17 | 25 | 766 |
| 18 | 4 | 139 |

Рис. 3. Новая переменная «Периоды наблюдения в днях и месяцах» в базе данных.

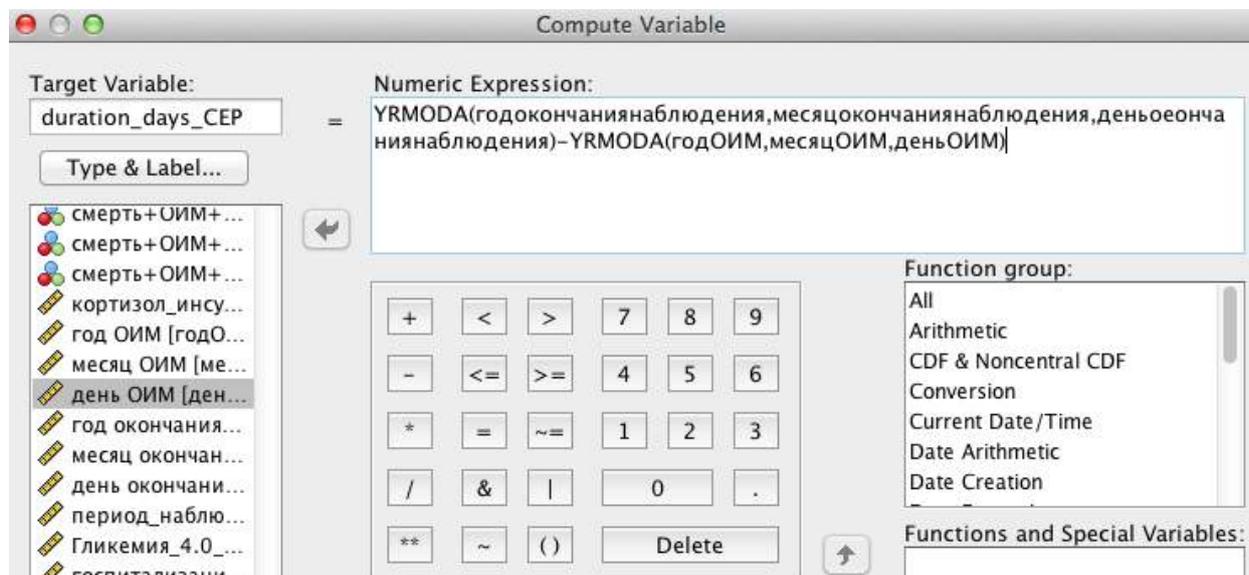


Рис. 4. Расчет периода наблюдения в диалоговом окне «Compute variable».

В связи с тем, что метод Каплана-Мейера больше подходит для изучения небольших групп, с целью облегчения восприятия в начале мы изучим отдаленный прогноз у немногочисленной подгруппы пациентов в возрасте до шестидесяти лет (закодирована цифрой 0 в переменной старше 60) с известным до госпитализации по поводу инфаркта миокарда сахарным диабетом 2 типа (закодирована цифрой 4 в переменной нуо). Любые подгруппы пациентов можно

выбирать через меню «Data» на панели инструментов, затем «Select Cases» и второй пункт «If condition is satisfied». В открывшееся окно можно вносить переменные и указывать их цифровые значения в базе данных, которые Вы бы хотели оставить (=) или исключить (\neq , $>$, $<$). Если указывать различные переменные через знак &, то можно одновременно сортировать выборку по нескольким признакам (рис. 5).

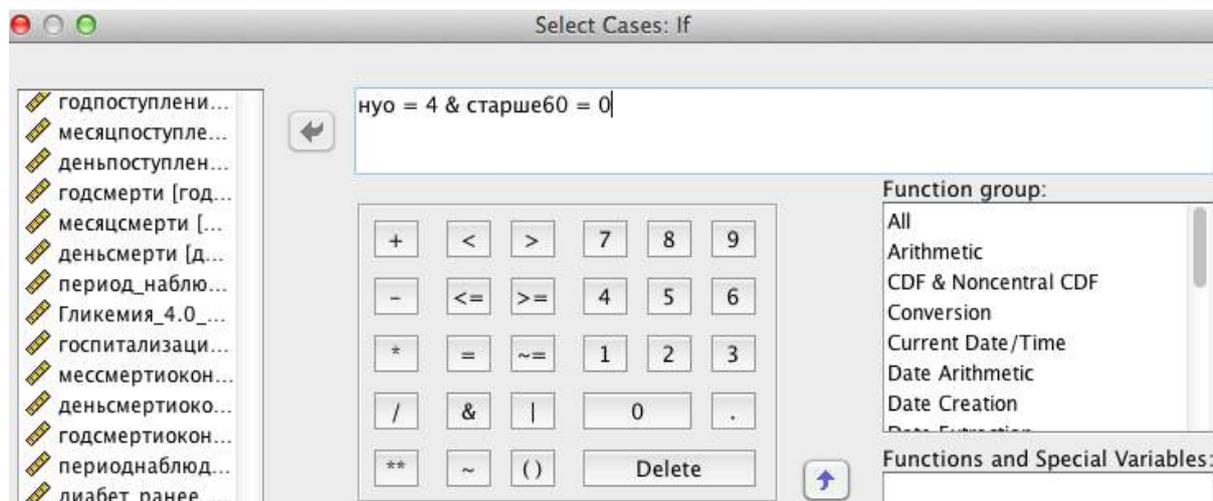


Рис. 5. Выбор подгрупп для анализа в диалоговом окне «Select Cases».

Для выполнения анализа дожития методом Каплана-Мейера в SPSS на панели инструментов необходимо выбрать меню «Analyze», в нем – раздел «Survival», затем «Kaplan-Meier» (рис. 6). В открывшемся диалоговом окне (рис. 7) в строку «Time» внести переменную, кодирующую интервал времени наблюдения (период наблюдения в мес. для ККТ), путем выделения самой переменной из списка в окне слева и нажатием

на стрелку рядом со строкой, в строку «Status» внести изучаемый исход (в нашем случае, ККТ), затем нажать на «Define event» и внести в появившееся окно «Single value» цифру, которой зашифровано в базе наличие исхода (в нашем случае единицей). В окне «Options» должно быть отмечено в разделе «Statistics» пункты Survival table и Mean and median survival, в разделе «Plots» Survival, нажмем кнопки Continue и на главном окне OK.

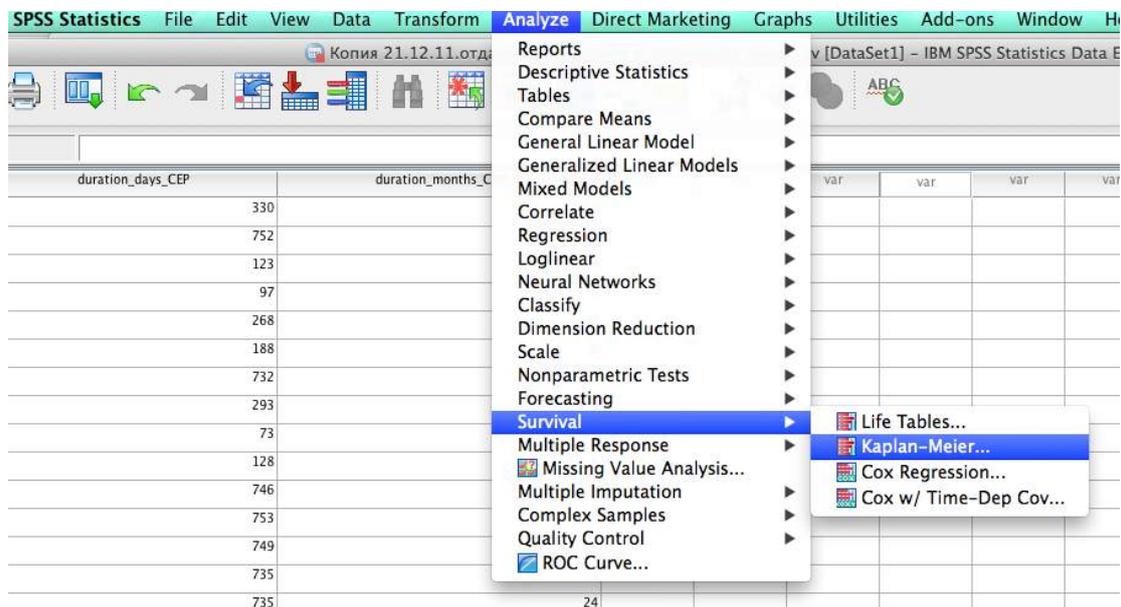


Рис. 6. Выбор метода анализа Каплана-Мейера на панели инструментов.

Оценка результатов анализа. В открывшемся окне результатов «Output» первыми будут представлены резюме анализируемых случаев (рис. 8) и таблица дожития (рис. 9). Всего в группе состоит пятнадцать пациентов в возрасте до шестидесяти лет, период наблюдения (Time) которых до индексного события или

последнего контакта составил от 1 до 24 месяцев. У четырех больных за период наблюдения произошло какое-либо сердечно-сосудистое событие (Status), причем у двух в срок через десять месяцев от начала наблюдения. Одиннадцать случаев являются цензурированными, трое из них до момента окончания периода наблюдения.

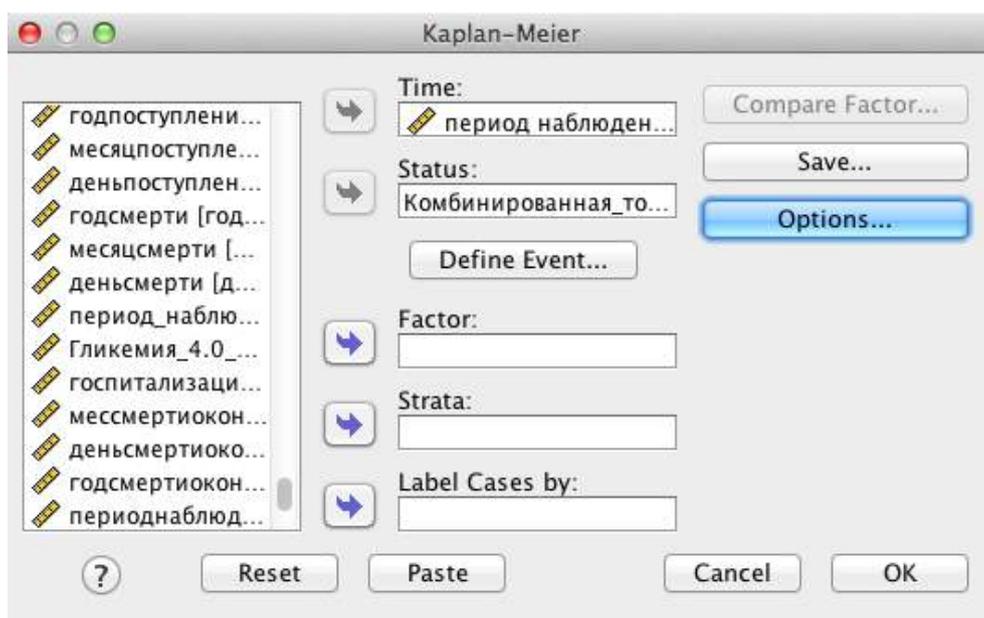


Рис. 7. Диалоговое окно «Kaplan-Meier survival».

В нашем случае название таблицы и кривой условны, так как итоговое событие не является смертельным, поэтому более корректным было бы назвать их таблицей и графиком вероятности не получить комбинированную конечную точку за период наблюдения. Тем не менее, будем оперировать традиционными названиями. Как мы видим, для каждого наблюдения в таблице создается новая строка в порядке от минимального к максимальному периоду наблюдения, при этом время наблюдения между строками различно и определяется только фактическим временем возникновения очередного события или окончания наблюдения за пациентом.

Количество кумулятивных случаев (N of cumulative events) включает в себя все случаи, которые произошли до и включая момент времени для конкретной строки. Например, к моменту десять месяцев произошло три события.

В таблице дожития представлена также кумулятивная вероятность дожития или неполучения изучаемого исхода, рассчитываемая как произведение выживаемости в данный момент времени на выживаемость в предыдущий момент времени (поэтому метод Каплана-Мейера называют также множительным методом).

Например, для случаев №1-3 кумулятивная вероятность дожития составит 1 (так как за короткий период их наблюдения событий среди них не произошло), для №4 вероятность рассчитывается как $11/12=0,9166$ (количество оставшихся под наблюдением пациентов (N of remaining cases) в этой строке поделить на их количество в предыдущей строке), для №5 и №6 – одинаковые значения $0,917*9/11=0,750$, для случая №7 $-0,75*8/9=0,6666$, для всех последующих также 0,667 (так как новых событий больше не происходило).

Case Processing Summary

| старше60 | Total N | N of Events | Censored | |
|----------|---------|-------------|----------|---------|
| | | | N | Percent |
| ,00 | 15 | 4 | 11 | 73,3% |
| Overall | 15 | 4 | 11 | 73,3% |

Рис. 8. Итоговая таблица случаев, вошедших в анализ.

| Survival Table | | | | | | | |
|----------------|------|--------|---|------------|------------------------|----------------------|----|
| старше60 | Time | Status | Cumulative Proportion Surviving at the Time | | N of Cumulative Events | N of Remaining Cases | |
| | | | Estimate | Std. Error | | | |
| ,00 | 1 | 1,000 | нет | . | . | 0 | 14 |
| | 2 | 3,000 | нет | . | . | 0 | 13 |
| | 3 | 5,000 | нет | . | . | 0 | 12 |
| | 4 | 8,000 | да | ,917 | ,080 | 1 | 11 |
| | 5 | 10,000 | да | . | . | 2 | 10 |
| | 6 | 10,000 | да | ,750 | ,125 | 3 | 9 |
| | 7 | 11,000 | да | ,667 | ,136 | 4 | 8 |
| | 8 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 7 |
| | 9 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 6 |
| | 10 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 5 |
| | 11 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 4 |
| | 12 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 3 |
| | 13 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 2 |
| | 14 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 1 |
| | 15 | 24,000 | нет | . | . | 4 | 0 |

Рис. 9. Таблица дожития.

Графическим отражением метода Каплана-Мейера является построение кривой выживаемости на графике (рис. 10). Данная кривая отражает долю пациентов, у которых изучаемый исход не произошел к определенному моменту времени (в нашем случае интервал времени представлен в месяцах). Каждое событие на графике отражается шагом/ступенькой вниз, то есть происходит это только тогда, когда меняется значение функции дожития (доли выживших). Форма кривой будет меняться в зависимости от числа случаев и времени их возникновения. Цензурированные случаи отражаются на графике кривой выживаемости вертикальным штрихом (в некоторых источниках указывают знаком «+»).

Оценка среднего и медианы ожидаемого времени жизни (неполучения исхода) отражена на рис. 11. Среднее время, свободное от исхода, составляет 19,25 месяцев. В таблице также представлены стандартная ошибка (SE) и значение 95% доверительного интервала (95% CI) для значения среднего времени. Таким образом, для жителей Архангельска в возрасте до 60 лет, страдающих сахарным диабетом, среднее время до возникновения неблагоприятного сердечно-сосудистого события после инфаркта миокарда с 95% вероятностью находится в интервале от 15 до 23 месяцев. Медиана ожидаемого времени жизни – значение времени за период

наблюдения, при котором функция выживания составляет 0,5. Медиана ожидаемого времени жизни и точка выживания 50% наблюдений совпадают, если до этого момента времени не зафиксировано цензурированных наблюдений [Румянцев]. Закономерно, что в таблице данное значение не представлено, так как функция выживания к концу периода наблюдения у нас имела значение 0,667.

В большинстве случаев недостаточно оценить кумулятивную функцию выживания только в одной группе, а требуется сравнить ее у нескольких групп. Например, имеются ли различия в частоте и времени появления первого неблагоприятного сердечно-сосудистого события после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста? Для этого сравним две группы пациентов в возрасте моложе и старше 60 лет.

В программе SPSS алгоритм действий такой же (рис. 7), только переменную возраст «старше 60» поместим в поле Factor (при этом не следует забывать снять это условие из окна в поле Select cases, чтобы в анализ были включены пациенты старше 60 лет). Затем станет активным окно «Compare factor» (провести сравнение по фактору), где следует отметить три теста: Log rank, Breslow, Tarone-Ware и точку «Pooled over strata» (рис. 12).

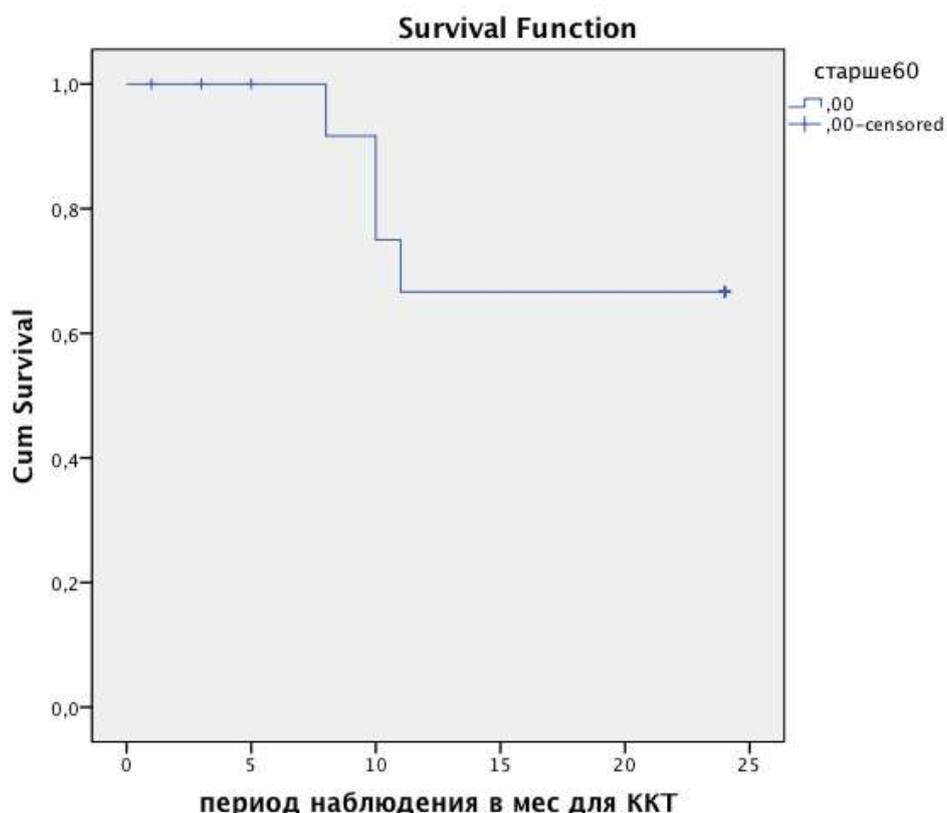


Рис. 10. График кривой дожития.

Means and Medians for Survival Time

| | Mean ^a | | | | Median | | | |
|-----------------|-------------------|------------|-------------------------|-------------|----------|------------|-------------------------|-------------|
| | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval | | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval | |
| | | | Lower Bound | Upper Bound | | | Lower Bound | Upper Bound |
| старше60 ,00 | 19,250 | 1,948 | 15,433 | 23,067 | . | . | . | . |
| Overall | 19,250 | 1,948 | 15,433 | 23,067 | . | . | . | . |

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Рис. 11. Среднее ожидаемое время и медиана ожидаемого времени жизни.



Рис. 12. Выбор тестов для сравнения групп в диалоговом окне «Kaplan-Meier: Compare factor levels».

При проведении анализа Каплана-Мейера в SPSS существует возможность выбора из трех тестов [1, 7, 12]:

1. **Логранговый критерий (Log rank)** принимает за нулевую гипотезу предположение, что выживаемость во всех

группах равна. Для каждого момента времени производится расчет фактических и ожидаемых показателей выживаемости, которые затем сравниваются методом хи-квадрат с целью выявления статистически значимых различий между группами. Выявляет различия, если кривые выживаемости сразу расходятся и не пересекаются. Если же они будут пересекаться, то тест может вообще не выявить значимых различий. Оценивает каждый случай одинаково, поэтому способен выявлять поздние различия в большей степени по сравнению с другими критериями.

2. Критерий Breslow (Breslow) оценивает количество наблюдаемых в группах риска развития исхода в каждый момент времени. При этом ранние случаи смерти имеют большее значение (вес) при оценке, чем поздние (так как группа риска уменьшается с течением времени), поэтому тест больше способен выявлять ранние межгрупповые различия.

3. Критерий Tarone-Ware проводит оценку квадратного корня из количества человек в группе риска. При этом поздние случаи смерти имеют большее значение (вес) при оценке, чем ранние (так как группа риска уменьшается с течением времени), поэтому этот критерий больше способен выявлять поздние межгрупповые различия.

Общая характеристика событий в группах представлена на рис. 13. На рисунке 14 в группе пациентов старше 60 лет представлены оба показателя ожидаемого времени без события, то есть среднее время

составляет 14,6 месяцев (95% ДИ: 11,4-17,8). Медиана ожидаемого времени без события составляет 15,0 месяцев (95% ДИ: 7,5-27,8), на этот момент времени функция выживания (отсутствия исхода) в этой группе составляет 0,5, что видно на графике кривых выживаемости (рис. 15). По графику можно предположить, что кривые выживаемости отличаются, однако необходимо провести статистический анализ для однозначного заключения.

На рисунке 15 представлены результаты применения трех тестов, которые не дают однозначного ответа. Уровень значимости по логранговому критерию составляет 0,051, что не позволяет отклонить нулевую гипотезу (хотя значение очень близко к пограничному 0,05). Результаты тестов Breslow и Tarone-Ware свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в выживаемости между группами. Объяснением данным противоречиям могут быть форма кривых, так как они достаточно близко сходятся в центре графика через год после инфаркта миокарда (что могло привести к тому, что логранговый критерий не выявил различий) или небольшое число пациентов в группе младше 60 лет. Тем не менее, на основании двух тестов мы можем сделать вывод, что имеются значимые различия в функции вероятности не получить комбинированную конечную точку в зависимости от возраста пациентов, при этом прогноз закономерно хуже у пациентов старшей возрастной группы.

Case Processing Summary

| старше60 | Total N | N of Events | Censored | |
|----------|---------|-------------|----------|---------|
| | | | N | Percent |
| ,00 | 15 | 4 | 11 | 73,3% |
| 1,00 | 36 | 22 | 14 | 38,9% |
| Overall | 51 | 26 | 25 | 49,0% |

Рис. 13. Итоговая таблица случаев в двух группах, вошедших в анализ.

Means and Medians for Survival Time

| старше60 | Mean ^a | | | | Median | | | |
|----------|-------------------|------------|-------------------------|-------------|----------|------------|-------------------------|-------------|
| | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval | | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval | |
| | | | Lower Bound | Upper Bound | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,00 | 19,250 | 1,948 | 15,433 | 23,067 | . | . | . | . |
| 1,00 | 14,623 | 1,642 | 11,406 | 17,841 | 15,000 | 3,852 | 7,450 | 22,550 |
| Overall | 16,268 | 1,388 | 13,548 | 18,988 | 16,000 | 6,027 | 4,187 | 27,813 |

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Рис. 14. Среднее ожидаемое время и медиана ожидаемого времени жизни в группах.

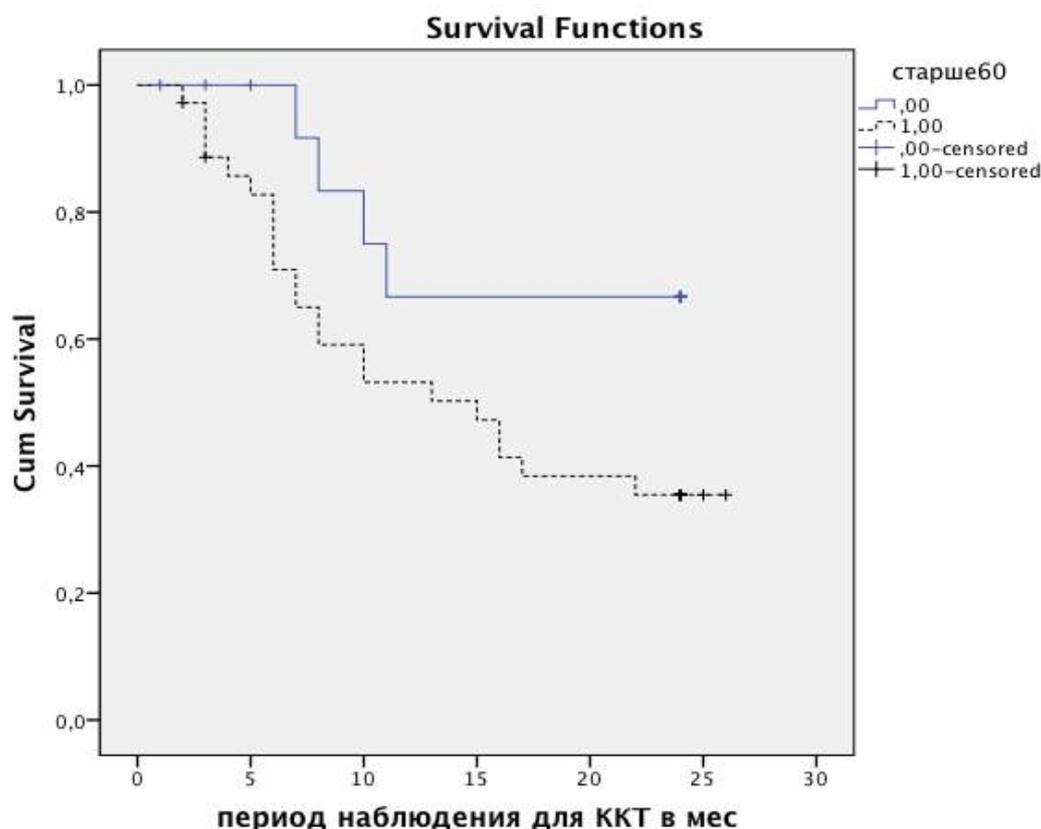


Рис. 15. График кривых выживаемости у пациентов в группах до 60 лет (верхняя) и старше 60 лет (нижняя).

Overall Comparisons

| | Chi-Square | df | Sig. |
|--------------------------------|------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 3,799 | 1 | ,051 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 4,285 | 1 | ,038 |
| Tarone-Ware | 4,071 | 1 | ,044 |

Test of equality of survival distributions for the different levels of старше60.

Рис. 16. Сравнения выживаемости в двух группах путем использования критериев Log Rank, Breslow, Tarone-Ware.

Если мы сравниваем показатели в двух группах, то данные тесты представляют нам информацию непосредственно о межгрупповых различиях. Однако, если групп сравнения больше двух, то тесты нам просто свидетельствуют, что между какими-то группами есть различия, но чтобы выделить группы, статистически значимо различающиеся между собой, необходимо провести дополнительный анализ. Рассмотрим эту ситуацию на следующем примере.

Из общей выборки изучаемых пациентов сформируем четыре группы согласно 1-4 классам тяжести инфаркта миокарда по

классификации Л.Ф. Николаевой, Д.М. Аронова (1980), по которой классы выделяются в зависимости от размеров очага некроза, наличия и тяжести осложнений и частоты приступов постинфарктной стенокардии (чем выше класс, тем более тяжело протекают инфаркт миокарда и ранний постинфарктный период).

Для анализа алгоритм такой же: «Analyze», «Survival», «Kaplan-Meier». В строку «Time» внести «период наблюдения в мес для ККТ», в строку «Status» - ККТ («Single value» = 1). В раздел «Factor» внести переменную «класс тяжести». Сделать отметки: в «Options» в разделе «Statistics» (Survival table и Mean and

median survival), в разделе «Plots» (Survival); в «Compare factor levels» (Log rank, Breslow, Tarone-Ware и Pooled over strata). В анализ был включен 261 пациент (рис. 17). По графику (рис. 18) можно предположить, что кривые выживаемости отличаются, наибольшую частоту событий имеют пациенты с третьим классом тяжести инфаркта миокарда, причем кривые начинают расходиться после десяти месяцев

наблюдения. Все три теста подтверждают, что различия статистически значимы (рис. 19). Чтобы выявить межгрупповые различия, проведем анализ повторно, указав в «Compare factor levels»: Log rank (можно выбрать все или любой наиболее подходящий тест) и Pairwise over strata) (рис. 20). Мы видим, что кривая выживаемости третьей группы значимо отличается от первой и второй групп ($p=0,005$ и $p=0,002$, соответственно) (рис. 21).

Case Processing Summary

| Класс тяжести | Total N | N of Events | Censored | |
|---------------|---------|-------------|----------|---------|
| | | | N | Percent |
| 1 | 65 | 22 | 43 | 66,2% |
| 2 | 97 | 36 | 61 | 62,9% |
| 3 | 54 | 33 | 21 | 38,9% |
| 4 | 45 | 20 | 25 | 55,6% |
| Overall | 261 | 111 | 150 | 57,5% |

Рис. 17. Итоговая таблица случаев в четырех группах, вошедших в анализ.

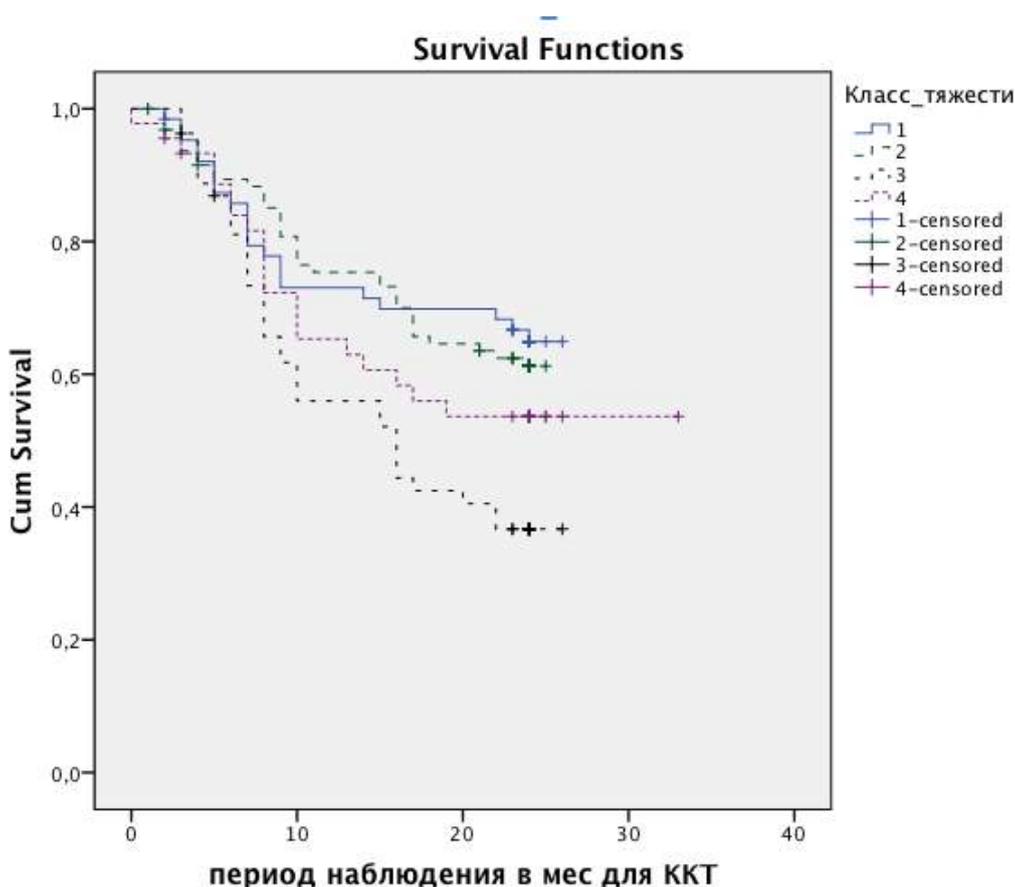


Рис. 18. График кривых выживаемости у пациентов в группах по классу тяжести инфаркта миокарда.

Overall Comparisons

| | Chi-Square | df | Sig. |
|--------------------------------|------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 11,512 | 3 | ,009 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 10,049 | 3 | ,018 |
| Tarone-Ware | 10,850 | 3 | ,013 |

Test of equality of survival distributions for the different levels of Класс_тяжести.

Рис. 19. Сравнения выживаемости в четырех группах путем использования тестов Log Rank, Breslow, Tarone-Ware.

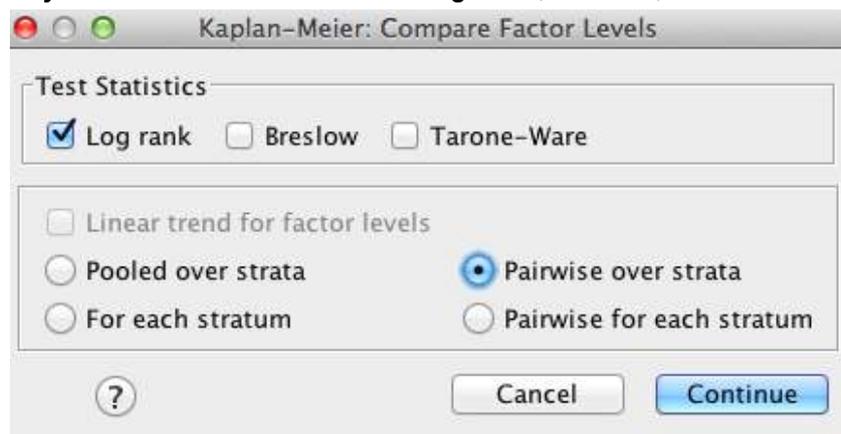


Рис. 20. Выбор теста для сравнения групп в диалоговом окне «Kaplan-Meier: Compare factor levels».

Pairwise Comparisons

| Класс тяжести | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | |
|-------------------------|------------|------|------------|------|------------|------|------------|------|
| | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. |
| Log Rank (Mantel-Cox) 1 | | | ,073 | ,786 | 7,918 | ,005 | 1,211 | ,271 |
| 2 | ,073 | ,786 | | | 9,241 | ,002 | 1,104 | ,293 |
| 3 | 7,918 | ,005 | 9,241 | ,002 | | | 2,142 | ,143 |
| 4 | 1,211 | ,271 | 1,104 | ,293 | 2,142 | ,143 | | |

Рис. 21. Попарные сравнения выживаемости с использованием теста Log Rank.

Если мы хотим провести сравнение кумулятивной частоты отсутствия сердечно-сосудистых событий при применении одного из методов восстановления коронарного кровотока (баллонной ангиопластики со стентированием коронарных сосудов) по сравнению с традиционной медикаментозной терапией, то недостаточно просто разделить пациентов на две группы (в зависимости от наличия/отсутствия этого метода лечения) и изучить исход. Мы знаем, что класс тяжести инфаркта миокарда значимо влияет на кумулятивную частоту и, если распределение пациентов по этому признаку будет отличаться в группах лечения, то это может влиять на оценку функции выживаемости в этих группах. Следует провести сравнение групп лечения с контролем относительно переменной тяжести инфаркта, которая будет в данном случае стратификационной переменной (сравнить лечение со

стратификацией на класс тяжести). Анализ терапии будет проведен в каждой группе класса тяжести отдельно. Небольшое количество пациентов в подгруппах может затруднять анализ [12]. В SPSS алгоритм такой же, но в строку «Factor» вносим переменную лечения с помощью баллонной ангиопластики со стентированием, а в строку «Strata» класс тяжести инфаркта (рис. 22). В окнах «Save» выбрать Survival, в «Compare factor levels»: Log rank, Breslow, Tarone-Ware и Pooled over strata.

При делении на группы, наименьшие из них содержат по девятнадцать пациентов (рис. 23). Распределение пациентов по видам терапии несколько отличается среди пациентов с первым классом тяжести инфаркта, где 2/3 пациентов не проходили реваскуляризацию с помощью стентирования. В других группах этот вид лечения получили больше половины пациентов.

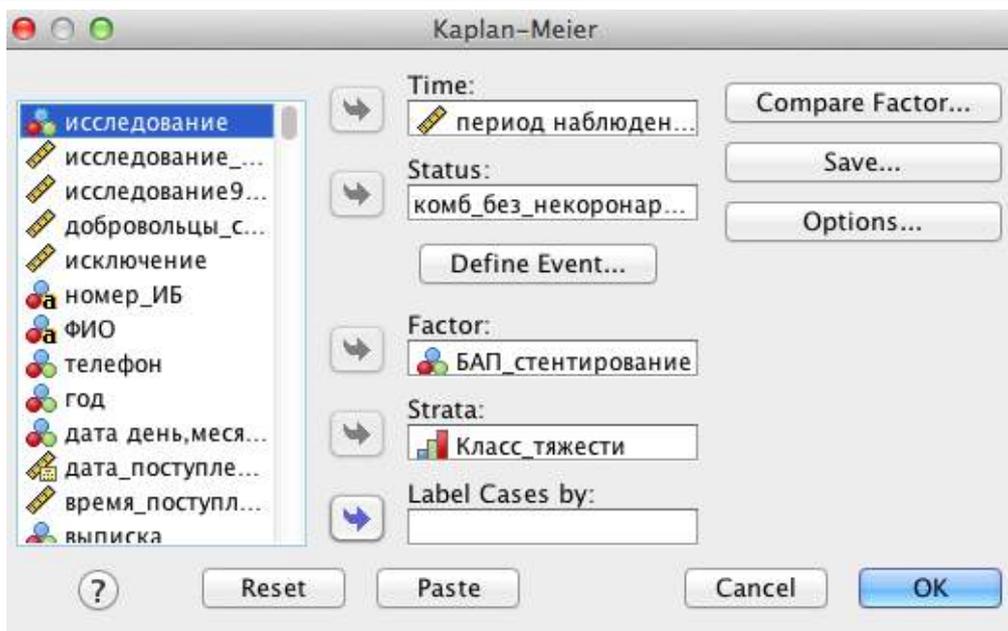


Рис. 22. Диалоговое окно «Kaplan-Meier» при стратификации.

Case Processing Summary

| Класс тяжести | БАП стентирование | Total N | N of Events | Censored | |
|---------------|-------------------|---------|-------------|----------|---------|
| | | | | N | Percent |
| 1 | нет | 38 | 14 | 24 | 63,2% |
| | да | 20 | 5 | 15 | 75,0% |
| | Overall | 58 | 19 | 39 | 67,2% |
| 2 | нет | 42 | 12 | 30 | 71,4% |
| | да | 40 | 15 | 25 | 62,5% |
| | Overall | 82 | 27 | 55 | 67,1% |
| 3 | нет | 19 | 13 | 6 | 31,6% |
| | да | 23 | 12 | 11 | 47,8% |
| | Overall | 42 | 25 | 17 | 40,5% |
| 4 | нет | 19 | 9 | 10 | 52,6% |
| | да | 21 | 10 | 11 | 52,4% |
| | Overall | 40 | 19 | 21 | 52,5% |
| Overall | Overall | 222 | 90 | 132 | 59,5% |

Рис. 23. Итоговая таблица случаев, вошедших в анализ, со стратификацией.

Графики при применении меню «Plots» в окне Options для всех групп будут построены отдельно. Другим разделом для построения графиков является раздел «Graphs» на панели инструментов. Для построения скаттерограммы выберем Graphs, Legacy dialogs, Scatter/Dot, Simple scatter и распределим в окна переменные, как показано на рис. 24, причем «Survival function» - это новая переменная, которая была сохранена в

базе после того, как мы отметили Survival в окне «Save» на предыдущем этапе анализа. В выводе на графике будут представлены отдельные точки, соответствующие отдельным событиям. Чтобы ввести в графики соединительные линии, необходимо дважды щелкнуть по картинке, активировав окно «Chart Editor» выбрать над графиком картинку «Add interpolate line», отметить в «Step» пункт «Left Step».

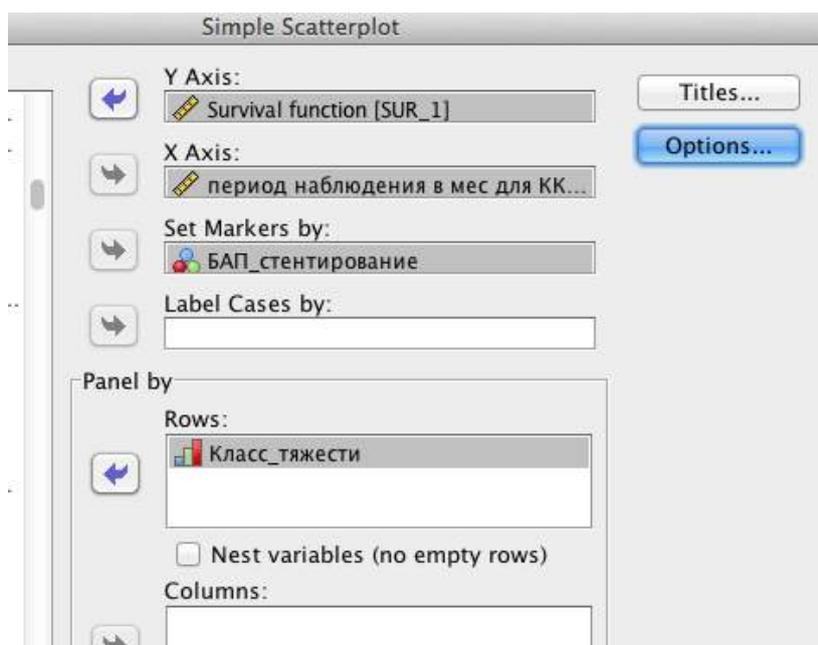


Рис. 24. Диалоговое окно «Simple Scatterplot».

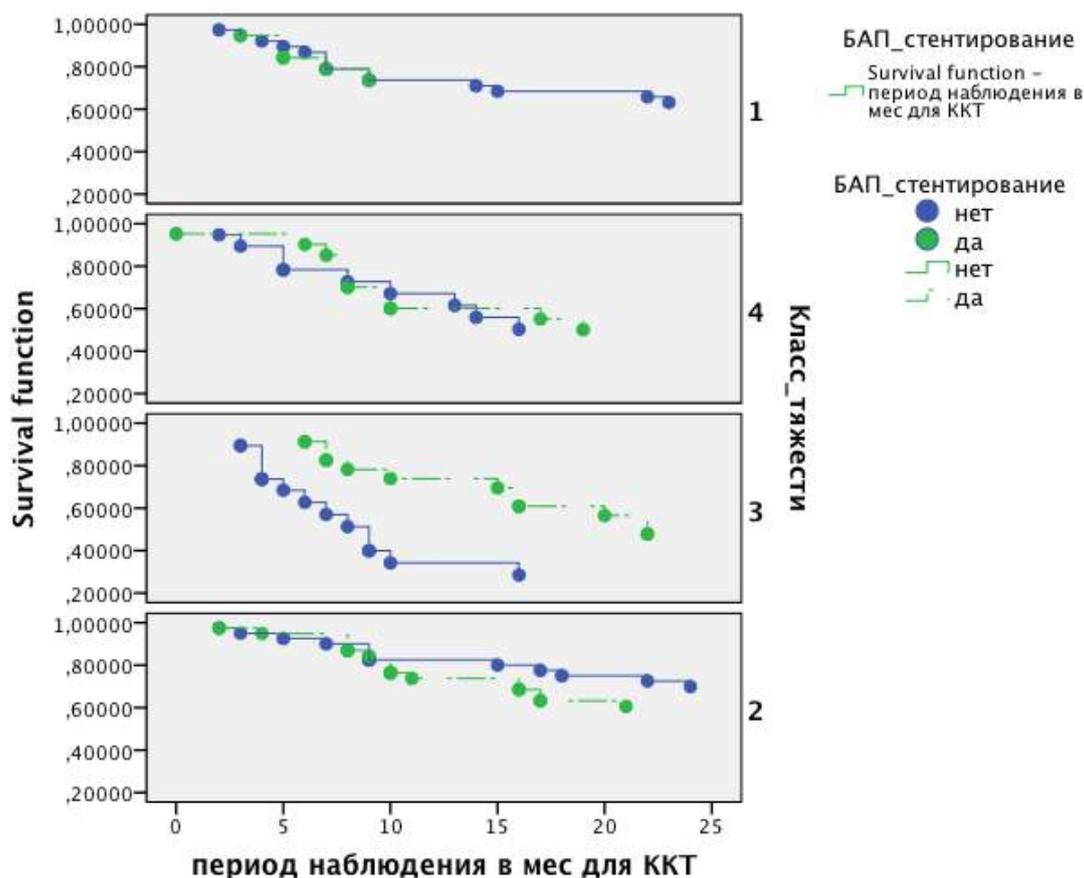


Рис. 25. Графики кривых выживаемости у пациентов в группах лечения со стратификацией по классу тяжести инфаркта миокарда.

На рисунке 25 представлены функции дожития в зависимости от лечения для каждого класса тяжести инфаркта миокарда. Визуально кривые отсутствия исхода отличаются у пациентов 3 класса, то есть в

группе с наименее благоприятным прогнозом, выявленной в предыдущей части анализа.

Можно сравнить функции выживаемости при применении двух методов терапии в выборке в целом или отдельно для каждой

страты (то есть для каждого класса тяжести инфаркта миокарда). При анализе лечения на всей выборке, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, что методы лечения дают идентичные результаты, различия статистически не значимы (рис. 26). Однако, по результатам анализа в каждой группе отдельно, мы видим, что для пациентов с третьим классом тяжести инфаркта результаты функций дожития статистически значимо различаются по значениям всех трех тестов (рис. 27). Если бы у нас было больше двух видов терапии, то для анализа необходимо было бы вновь использовать попарные сравнения групп (Compare factor levels, pairwise for each strata) (рис. 28).

По результатам анализа, мы выявили группу риска развития сердечно-сосудистых событий, пациентов с третьим классом

тяжести инфаркта миокарда, функция дожития которых до двух лет без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий значимо хуже, чем у пациентов с 1-2 классом тяжести инфаркта. При этом применение баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий с целью восстановления коронарного кровотока значимо улучшает прогноз в этой группы пациентов, поэтому необходимо применять данный метод реваскуляризации для улучшения прогноза пациентов с третьим классом тяжести инфаркта миокарда. Однако, в этом анализе мы учли влияние только двух факторов. Для изучения одновременного влияния большего количества предикторов следует применять регрессионный анализ Кокса, который мы рассмотрим в следующей статье.

Overall Comparisons^a

| | Chi-Square | df | Sig. |
|--------------------------------|------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | ,792 | 1 | ,373 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | ,209 | 1 | ,647 |
| Tarone-Ware | ,487 | 1 | ,485 |

Test of equality of survival distributions for the different levels of БАП_стентирование.

a. Adjusted for Класс_тяжести.

Рис. 26. Сравнения выживаемости в четырех группах путем использования тестов Log Rank, Breslow, Tarone-Ware.

Overall Comparisons

| Класс тяжести | | Chi-Square | df | Sig. |
|---------------|--------------------------------|------------|----|------|
| 1 | Log Rank (Mantel-Cox) | ,459 | 1 | ,498 |
| | Breslow (Generalized Wilcoxon) | ,296 | 1 | ,587 |
| | Tarone-Ware | ,372 | 1 | ,542 |
| 2 | Log Rank (Mantel-Cox) | ,767 | 1 | ,381 |
| | Breslow (Generalized Wilcoxon) | ,738 | 1 | ,390 |
| | Tarone-Ware | ,762 | 1 | ,383 |
| 3 | Log Rank (Mantel-Cox) | 3,985 | 1 | ,046 |
| | Breslow (Generalized Wilcoxon) | 5,901 | 1 | ,015 |
| | Tarone-Ware | 5,022 | 1 | ,025 |
| 4 | Log Rank (Mantel-Cox) | ,010 | 1 | ,920 |
| | Breslow (Generalized Wilcoxon) | ,029 | 1 | ,865 |
| | Tarone-Ware | ,018 | 1 | ,893 |

Test of equality of survival distributions for the different levels of БАП_стентирование.

Рис. 27. Сравнения выживаемости по тестам Log Rank, Breslow, Tarone-Ware со стратификацией.

Pairwise Comparisons

| | Класс тяжести | БАП стентирование | нет | | да | |
|-----------------------|---------------|-------------------|------------|------|------------|------|
| | | | Chi-Square | Sig. | Chi-Square | Sig. |
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1 | нет | ,459 | ,498 | ,459 | ,498 |
| | | да | | | | |
| | 2 | нет | ,687 | ,407 | ,687 | ,407 |
| | | да | | | | |
| | 3 | нет | 3,985 | ,046 | 3,985 | ,046 |
| | | да | | | | |
| | 4 | нет | ,010 | ,920 | ,010 | ,920 |
| | | да | | | | |

Рис. 28. Попарные сравнения выживаемости по тесту Log Rank.

Использование таблиц дожития (Life tables).

При использовании данного метода оценивается выживаемость в определенные фиксированные моменты времени от начала периода наблюдения, продолжительность которых произвольно определяет сам исследователь. Можно считать его вариантом метода Каплана-Мейера для сгруппированных данных. Табличный метод достаточно компактный и подходит для обобщения результатов наблюдения за большими выборками. Термин «дожитие» исторически введен и условен, то есть можно оценивать любой дихотомический исход как и в методе Каплана-Мейера. Время наблюдения подразделяется на более короткие равные периоды (от секунд до лет) [1, 7, 9-12].

Условия применения данного метода аналогичны таковым при анализе методом Каплана-Мейера.

Для анализа выберем подгруппу больных с предиабетом и оценим у них кумулятивное

отсутствие исхода (ККТ) за период двух лет. Для этого выберем в базе случаи со значением нуо равным 2.

Для выполнения анализа дожития методом построения таблиц дожития в SPSS на панели инструментов необходимо выбрать меню «Analyze», в нем – раздел «Survival», затем «Life tables» (рис. 29).

В открывшемся диалоговом окне (рис. 7) в строку «Time» внесем переменную, кодирующую интервал времени наблюдения (период наблюдения в мес. для ККТ), в строку «Display Time Intervals» внесем цифры с 0 до 24 месяца, установив интервал в 3 месяца (ежеквартально), в строку «Status» внесем изучаемый исход (ККТ), затем нажмем на «Define event» и внесем в окно «Single value» цифру, которой зашифровано в базе наличие исхода (1). В окне «Options» должно быть отмечено «Life table(s)», в разделе «Plots» Survival. Запустим анализ нажатием ОК на главном окне.

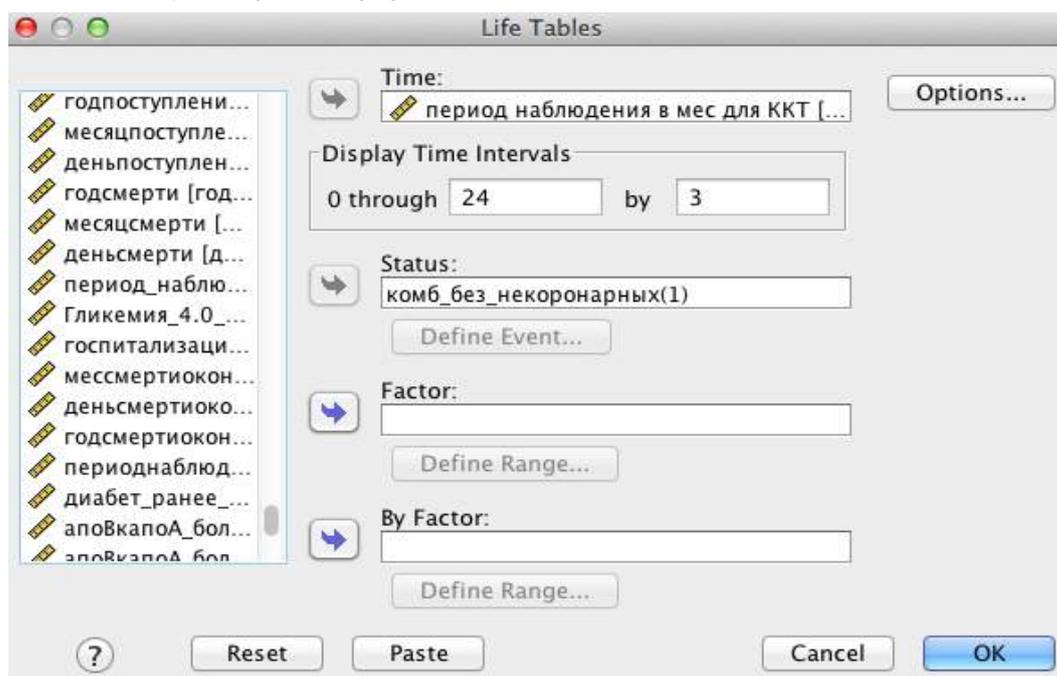


Рис. 29. Диалоговое окно «Life tables».

Оценка результатов анализа. В выводе увидим содержащую большой объем информации таблицу (рис. 30), поэтому разбирать ее будем по частям.

Первые пять столбцов содержат общую характеристику изучаемой группы и аналогичны таблице частот. В первом столбце указывается начало интервала времени, который продолжается до времени следующего интервала, не включая цифру, обозначающую начало следующего интервала (первый от нуля до (но не включая) трех месяцев, второй с трех до шести и т.д.). В нашем случае можно было выбрать интервалы, например, в один, два, три, шесть месяцев, год. Во втором столбце «Number entering interval» указано количество пациентов на начало интервала времени. В первой строке указано общее количество пациентов, вошедших в анализ, в последующих только те, кто не выпал из анализа к началу соответствующего периода времени (по причине развития изучаемого исхода или потери для наблюдения). В нашем примере в анализ вошли 74 пациента. На момент начала второго интервала (через три месяца) анализировалась информация по 70 больным, потому что за первые три месяца один пациент был цензурирован, то есть, с ним был потерян контакт (о чем указано в третьем столбце таблицы «Number withdrawing during interval») и у трех пациентов была зафиксирована ККТ (эту информацию содержит пятый столбец «Number of terminal events»).

В четвертом столбце «Number Exposed to Risk» указано число изучаемых объектов (или число подверженных риску в этом интервале времени или эффективный размер выборки) = количество пациентов, вошедших в анализ – $0,5 \cdot$ количество цензурированных пациентов, то есть условно считается, что цензурированные пациенты выпали в середине изучаемого интервала времени (для второй строки $70 - 0,5 \cdot 2 = 69$ человек).

На основании описанных выше данных для каждой строки рассчитываются показатели в оставшихся столбцах таблицы [1, 7, 12]. Преимуществом метода является возможность извлечь максимальное количество информации, то есть получить данные показателей не только через два года наблюдения, но уже после окончания первого

временного интервала, то есть через три месяца, и далее по каждому кварталу.

Доля «умерших» (Proportion Terminating) – вероятность того, что событие произойдет в этом временном интервале у члена выборки, который вошел в состав выборки в данном интервале времени = количество человек, у которых произошло изучаемое событие в данном интервале времени / число подверженных риску в данном интервале (для второй строки: $6/69=0,087$).

Доля «выживших» (Proportion Surviving) – вероятность того, что у члена выборки, вошедшего в изучаемый интервал времени, в течение этого периода событие не произойдет = $1 -$ доля «умерших» или (число подверженных риску – число «умерших»)/число подверженных риску (для второй строки: $1 - 0,087=0,913$ или $(69-6)/69=0,913$).

Функция дожития (оценка функции выживаемости) (Cumulative Proportion Surviving at End of Interval) - вероятность дожития или неполучения изучаемого исхода (которую мы уже рассчитывали ранее); кумулятивная доля объектов, событие у которых не произошло к концу изучаемого интервала времени = произведение долей выживших на всех предыдущих интервалах, поскольку вероятности дожития считаются независимыми на каждом интервале времени. Именно этот показатель вызывает наибольший интерес у исследователей в данной таблице (для второй строки: выживаемость в первый квартал * выживаемость во второй квартал = $(73,5-3)/73,5 \cdot (69-9)/69 = 0,959 \cdot 0,913 = 0,876$).

Стандартная ошибка функции дожития (Std. Error of Cumulative Proportion Surviving at End of Interval) – оценивает вариабельность функции дожития (выживаемости), рассчитывается по формуле, представленной ранее.

Плотность распределения / вероятности (Probability density) – оценка вероятности наступления события в изучаемом интервале времени = (функция дожития на изучаемом интервале – функция дожития на следующем интервале) / ширина интервала.

Стандартная ошибка плотности распределения (Std. Error of Probability Density) – отражает вариабельность показателя плотности распределения.

Функция интенсивности/мгновенного риска смертности, условный коэффициент смертности (Hazard rate) – вероятность того,

что во время изучаемого интервала произойдет событие у того объекта, у которого оно еще не произошло на момент начала этого интервала = число событий, происшедших в течение изучаемого интервала / число объектов, у которых событие не произошло до момента времени, находящегося в середине этого интервала.

Стандартная ошибка функции интенсивности (Std. Error of Hazard Rate) – отражает вариабельность показателя функции интенсивности.

Под таблицей дожития представлена медиана ожидаемого времени жизни или, как мы уже упоминали, точка на оси времени, в которой значение функции выживания равна

0,5. Через значения функции дожития можно определить и квантили (25-и и 75-и процентиля) ожидаемого времени жизни.

В SPSS есть возможность сравнения нескольких групп, а также представления функций дожития, плотности распределения и интенсивности графически. Для этого следует зайти в меню «Analyze», в раздел «Survival», затем «Life tables». В строки «Time» и «Status» внести те же переменные (рис. 31). В строку «Factor» ввести переменную сравнения (восстановление коронарного кровотока методом стентирования коронарных артерий) и определить интервал кодирования данной переменной в подменю «Define Range» (в нашем случае minimum 0, maximum 1).

Life Table^a

| Interval Start Time | Number Entering Interval | Number Withdrawing during Interval | Number Exposed to Risk | Number of Terminal Events | Proportion Terminating | Proportion Surviving | Cumulative Proportion Surviving at End of Interval | Std. Error of Cumulative Proportion Surviving at End of Interval | Probability Density | Std. Error of Probability Density | Hazard Rate | Std. Error of Hazard Rate |
|---------------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|--|--|---------------------|-----------------------------------|-------------|---------------------------|
| 0 | 74 | 1 | 73,500 | 3 | ,04 | ,96 | ,96 | ,02 | ,014 | ,008 | ,01 | ,01 |
| 3 | 70 | 2 | 69,000 | 6 | ,09 | ,91 | ,88 | ,04 | ,028 | ,011 | ,03 | ,01 |
| 6 | 62 | 0 | 62,000 | 5 | ,08 | ,92 | ,81 | ,05 | ,024 | ,010 | ,03 | ,01 |
| 9 | 57 | 0 | 57,000 | 6 | ,11 | ,89 | ,72 | ,05 | ,028 | ,011 | ,04 | ,02 |
| 12 | 51 | 1 | 50,500 | 1 | ,02 | ,98 | ,71 | ,05 | ,005 | ,005 | ,01 | ,01 |
| 15 | 49 | 0 | 49,000 | 5 | ,10 | ,90 | ,63 | ,06 | ,024 | ,010 | ,04 | ,02 |
| 18 | 44 | 0 | 44,000 | 2 | ,05 | ,95 | ,61 | ,06 | ,010 | ,007 | ,02 | ,01 |
| 21 | 42 | 2 | 41,000 | 3 | ,07 | ,93 | ,56 | ,06 | ,015 | ,008 | ,03 | ,01 |
| 24 | 37 | 36 | 19,000 | 1 | ,05 | ,95 | ,53 | ,06 | ,000 | ,000 | ,00 | ,00 |

a. The median survival time is 24,00

Рис. 30. Таблица дожития.

В меню «Options» можно выбрать интересующие графики (мы отметим только Survival) и в разделе сравнение по фактору (Compare Levels of First Factor) выбрать «Overall»

(рис. 32). В данном методе для сравнения групп используется второй тест из описанных ранее, обобщенный тест Вилкоксона (Wilcoxon) или тест Гехана (Gehan).

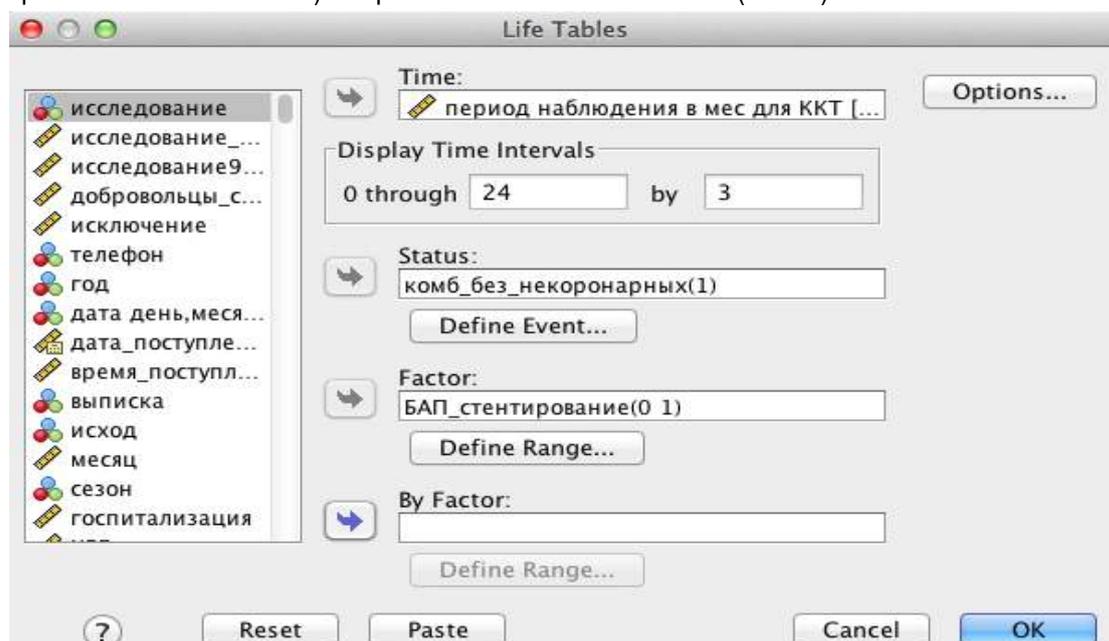


Рис. 31. Диалоговое окно «Life tables» при сравнении групп.



Рис. 32. Диалоговое окно «Life table: Options».

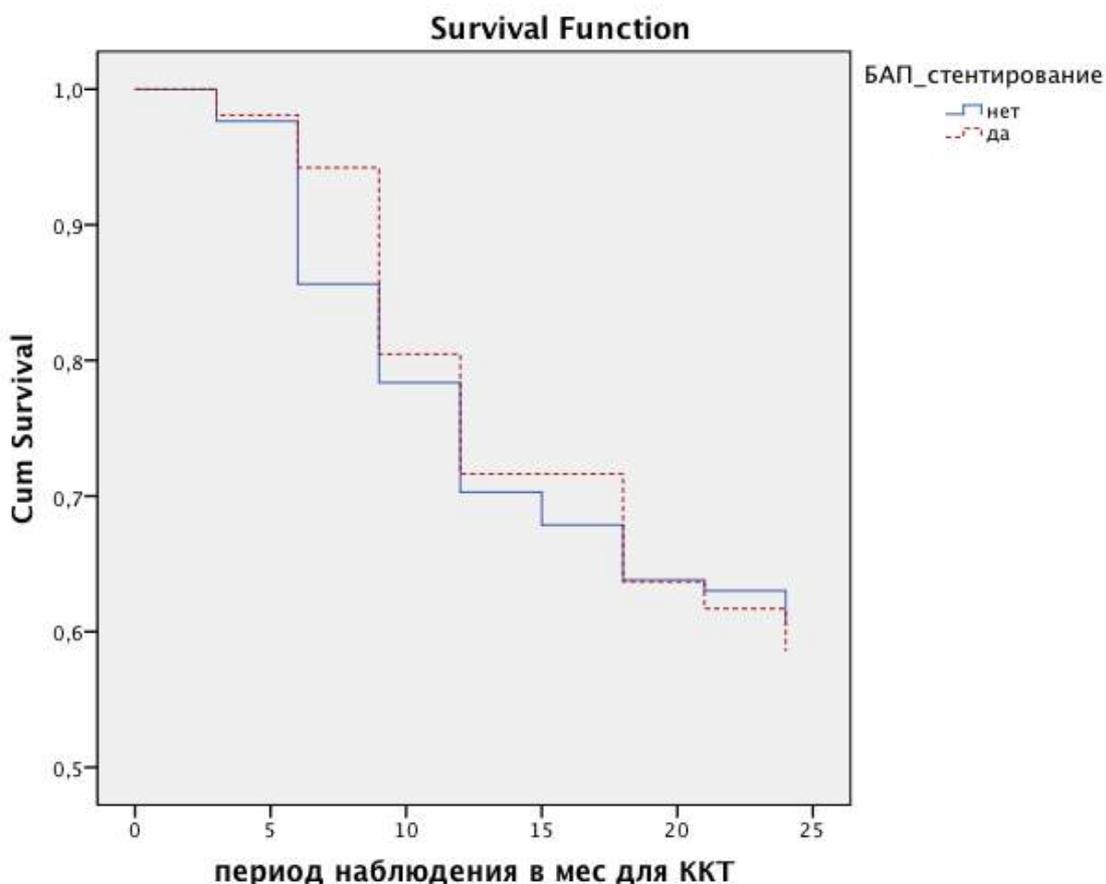


Рис. 33. График кривых выживаемости у пациентов с предиабетом в группах лечения.

Overall Comparisons^a

| Wilcoxon (Gehan) Statistic | df | Sig. |
|----------------------------|----|------|
| ,171 | 1 | ,679 |

a. Comparisons are exact.

Рис. 34. Сравнение выживаемости в группах путем использования тест Wilcoxon (Gehan).

Визуально функции дожития не отличаются в зависимости от метода терапии (рис. 33), что подтверждается результатами теста Вилкоксона (уровень значимости 0,679 не позволяет нам опровергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий в функции дожития в зависимости от метода терапии).

Таким образом, мы подробно изучили два метода анализа дожития: метод Каплана-Мейера и применение таблиц дожития. Третий метод оценки выживаемости регрессию Кокса мы рассмотрим в следующем выпуске журнала.

Литература:

1. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы Эндокринологии. 2009. №6. С. 48-56.
2. Холматова К.К., Дворяшина И.В. Прогностическое значение уровней гликемии, зарегистрированных при поступлении, у пациентов с инфарктом миокарда // Архивъ внутренней медицины. 2014. №1. С. 25-29.
3. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Влияние гликемии на ранний прогноз пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета 2 типа в анамнезе // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. №2. С. 29-34.
4. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Различные варианты нарушений углеводного обмена и их влияние на течение инфаркта миокарда у пациентов г. Архангельска // Экология человека. 2013. №10. С.14-22.
5. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В. Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом

миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена // Сахарный диабет. 2014. №3. С. 90-95.

6. Холматова К.К., Шарашова Е.Е., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение 2017. №4. С. 5-26.

7. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.

8. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. Understanding and using advanced statistics, London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.

9. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation for incomplete observations // J Am Stat Assoc. 1958. N. 53. P. 457-81.

10. Kleinbaum D.G., Klein M. Survival analysis: a self-learning text (3rd ed.). New York, 2012. 591 p.

11. Machin D., Cheung Y., Parmar M. Survival analysis: a practical approach (2nd ed.). New York, 2006. 267 p.

12. Norusis M.J. SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion. New Jersey, 2007. 418 p.

13. Statsoft. Survival / Failure Time Analysis: [site]. URL: <http://www.statsoft.com/Textbook/Survival-Failure-Time-Analysis>

References:

1. Rumyancev P.O., Saenko V.A., Rumyanceva U.V., Chekin S.U. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Chast 2: Analiz vyzhivaemosti i mnogomernaya statistica. [Statistical methods of analysis in clinical practice & Part 2: Survival analysis and multiple statistics]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009. N 6. P. 48-56. [in Russian]
2. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V. Prognosticheskoe znachenie urovnei glikemii, zaregistrirovannykh pri postuplenii, u patsientov s infarktom miokarda. [Prognostic value of admission glycaemia levels in patients with myocardial infarction]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny* [Archive of internal medicine]. 2014. N 1. P. 25-29. [in Russian]
3. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Supryadkina T.V. Vliyanie glikemii na rannii prognoz patsientov s infarktom miokarda bez sakharnogo diabeta 2 tipa v anamneze [Influence

of glycaemia on short-term prognosis of patients with myocardial infarction and without diabetes mellitus type 2 in anamnesis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2014. N 2. P. 29-34. [in Russian]

4. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Supryadkina T.V. Razlichnye varianty narushenii uglevodnogo obmena i ikh vliyanie na techenie infarcta miocarda u patsientov g. Arkhangelska. [Different glucose metabolism disorders and its influence on the myocardial infarction course in patients in Arkhangelsk]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2013. N 10. P.14-22. [in Russian]

5. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A., Supryadkina T.V. Prognosticheskoe znachenie sodержaniya adipotsitokinov u patsientov s infarctom miokarda i razlichnymi variantami narushenii uglevodnogo obmena. [Prognostic value of adipokines' levels in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2014. N 3. P. 90-95. [in Russian]

6. Kholmatova K.K., Sharashova E.E., Grijbovski A.M. Primenenie mnozhestvennogo logisticheskogo regressionnogo analiza v

zdravookhraneni [The application of multiple logistic regression analysis in health sciences]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Health Care] 2017. №4. С. 5-26. [in Russian]

7. Junkerov V.I., Grigoriev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovanii* [Mathematical and statistical analysis of the medical research data]. SPb: VMedA, 2002. 266 p. [in Russian]

8. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. *Understanding and using advanced statistics*. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.

9. Kaplan E.L., Meier P. *Non-parametric estimation for incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958. N. 53. P. 457–81.

10. Kleinbaum D.G., Klein M. *Survival analysis: a self-learning text (3rd ed.)*. New York, 2012. 591 p.

11. Machin D., Cheung Y., Parmar M. *Survival analysis: a practical approach (2nd ed.)*. New York, 2006. 267 p.

12. Norusis M.J. *SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion*. New Jersey, 2007. 418 p.

13. Statsoft. *Survival / Failure Time Analysis*: [site]. URL: <http://www.statsoft.com/Textbook/Survival-Failure-Time-Analysis>

Контактная информация:

Грибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Заведующий ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).

Получена: 26 сентября 2017 / Принята: 25 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 614.2-614.876(574)

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ТЕРРИТОРИЙ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Татьяна И. Белихина,

Людмила М. Пивина,

Алтай А. Дюсупов, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Юлия М. Семенова, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Альмира М. Манатова,

Найля Ж. Чайжунусова, <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Аннотация

Введение. Проблема состояния здоровья и продолжительности жизни населения является стратегической задачей страны. В настоящее время на большинстве промышленно-развитых территориях Казахстана сложилась ситуация, связанная с увеличением влияния техногенных и антропогенных факторов риска на окружающую среду и повышением экологической нагрузки на население. К таким территориям относятся Восточно-Казахстанская, Павлодарская, Карагандинская, Актюбинская области.

Целью работы является описание методических и процедурных основ выполнения научно-технической программы: «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан».

Методы. Метод исследования – аналитический, описательный. Объекты исследования: лица, проживающие на территориях экологического риска, персонал группы А нефтеперерабатывающих предприятий; объекты среды проживания и труда. Предмет исследования – состояние здоровья лиц, проживающих в условиях экологического риска; факторы риска условий проживания и работы; психологические и донозологические нарушения в группах риска.

Результаты. В исследовании участвуют 5 организаций. Основные направления исследования: медицинские, социологические, патопсихологические, экологические. Все исследования проводятся в рамках единых протоколов для всех участников. В рамках Проекта будет сформирована база данных по возрастному-половому составу декретированного населения и медицинским показателям здоровья, что позволит оказывать адресную медицинскую, психологическую и социальную помощь.

Выводы: Результаты позволят разрабатывать и внедрять соответствующие методы диагностики и профилактики заболеваний, имеющих высокую чувствительность к действию экологических факторов риска.

Ключевые слова: радиация, радиоэкологические исследования, кризисные территории, научно-техническая программа, реализация научного проекта.

Summary

**METHODOLOGICAL BASIS OF THE ORGANIZATION
OF MEDICAL AND ENVIRONMENTAL RESEARCH
TO ASSESS THE HEALTH STATUS OF
THE POPULATION LIVING IN ECOLOGICALLY
UNFAVORABLE TERRITORIES OF KAZAKHSTAN****Tatyana I. Belikhina,****Lyudmila M. Pivina,****Altaj A. Dyussupov,** <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Yuliya M. Semenova,** <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Almira M. Manatova,****Nailaya Zh. Chaizhunossova,** <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>**Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan.**

Background. Problem of population health status and life span is the strategic task in Kazakhstan. The present time in the most industrial territories of Kazakhstan there is situation related with increasing of technogenic and anthropogenic risk factors influence to environment and rising of ecological load for the population. East-Kazakhstan, Pavlodar, Karaganda and Aktobe regions are such ecologically unfavorable areas.

Aim: description of the methodological and procedural framework for the implementation of the scientific program “Development of scientific and methodological bases for minimization of environmental load, medical provision, social protection and health improvement of the population of ecologically unfavorable territories of the Republic of Kazakhstan”.

Methods: descriptive, analytical. Objects of the study are persons living in areas of environmental risk, personnel of group A of oil refineries, biological objects of living and working environment. The subject of the study is the state of health of people living under environmental risk; risk factors for living and working conditions; psychological and prenosological violations in high-risk groups of population.

Results. The study will enroll five organizations. The main research directions are medical, sociological, psychological, ecological (radiation and non-radiological factors of the environment). All types of research will be conducted within the framework of unified protocols for all participants. Within the framework of the project, a database on the age and sex composition of the decreed population and medical health indicators will be formed. It will provide targeted medical, psychological and social assistance to exposed population.

Conclusion: The results will allow developing and implementing appropriate methods of diagnostics and prevention of diseases that are highly sensitive to environmental risk factors effects.

Keywords: *radiation, ecological research, crisis areas, scientific program, implementation of a scientific project.*

Тұжырым

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ЭКОЛОГИЯЛЫҚ
ҚОЛАЙСЫЗ АУМАҚТАРДЫҢ ХАЛҚЫНЫҢ
ДЕНСАУЛЫҚ ЖАҒДАЙЫН ЖӘНЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ
ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ ӘДІСНАМАЛЫҚ НЕГІЗДЕРІНІҢ
ЭКОЛОГИЯЛЫҚ БАҒАЛАУЫ****Татьяна И. Белихина,****Людмила М. Пивина,****Алтай А. Дюсупов,** <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Юлия М. Семенова,** <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Альмира М. Манатова,****Найля Ж. Чайжунусова,** <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>**Семей Мемлекеттік Медицина Университеті,
Семей қ., Қазақстан.**

Кіріспе. Еліміздің денсаулық жағдайы мен халықтың өмір сүру ұзақтығы стратегиялық міндеті болып табылады. Қазіргі уақытта Қазақстанның көптеген индустрияландырылған аумақтарында - Шығыс Қазақстан, Павлодар, Қарағанды, Ақтөбе облыстарында қоршаған ортаға түсетін антропогендік және техногендік өндірістік тәуекелдердің ұлғаюының өсуі және олардың өз кезегінде, халыққа деген экологиялық жүктемесін арттыруы.

Бұл ғылыми-техникалық бағдарламаның мақсаты (ғылыми зерттеулерді бағдарламалық-нысаналы қаржыландыру): «Қазақстан Республикасының экологиялық қолайсыз аудандарында халықтың экологиялық жүктемесі, денсаулық сақтау, әлеуметтік қорғау және денсаулық азайту үшін ғылыми-әдістемелік негіздерін әзірлеу», одан шыққан деректерді мұндай зерттеулер үшін арналған жұмыстарға табысты іске асыру.

Әдістері. Зерттеу әдісі – аналитикалық және сипаттама әдісі. Зерттеу объектілері: экологиялық қолайсыз аумақтарында тұратын адамдар, мұнай өндеу міндеттемесіндегі А тобының қызметкерлері, өмір сүру және жұмыс ортасындағы биообъектілері. Зерттеу тақырыбы - экологиялық қолайсыз аумақтарында тұратын адамдардың денсаулық жағдайы, еңбек және өмір сүру тәуекел факторлары, қауіп тобындағы психологиялық және донозологиялық бұзылулары.

Нәтижелері. Зерттеуге 5 мекеме қатысады. Зерттеудің негізгі бағыттары: Медициналық, әлеуметтік, патопсихологиялық, экологиялық. Барлық хаттамалардың түрлері зерттеулер шеңберінде бірыңғай. Жоба ішінде деректер базасы орындалады, олар адам санына қарай, жасы мен жыныстық және құрамы бойынша, медициналық көрсеткіштер бойынша болып саналады олар, оз арасында, келешекте психологиялық және әлеуметтік көмек корсетуге көмектеседі.

Қорытынды: Одан шыққан нәтижелер экологиялық тәуекел және әзірлеуге тиісті әдістері табуға, аурудың алдын-алу, диагностикалауға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: радиация, радиоэкологиялық зерттеулер, дағдарыс аудандар, ғылыми-техникалық бағдарламаларды жүзеге асыру, ғылыми жоба.

Библиографическая ссылка:

Белихина Т.И., Пивина Л.М., Дюсупов А.А., Семенова Ю.М., Манатова А.М., Чайжунусова Н.Ж. Методологические основы организации медико-экологических исследований по оценке состояния здоровья населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан // Наука и здравоохранение. 2017. №5. С. 29-41.

Belikhina T.I., Pivina L.M., Dyussupov A.A., Semenova Yu.M., Manatova A.M., Chaizhunossova N.Zh. Methodological basis of the organization of medical and environmental research to assess the health status of the population living in ecologically unfavorable territories of Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 29-41.

Белихина Т.И., Пивина Л.М., Дюсупов А.А., Семенова Ю.М., Манатова А.М., Чайжунусова Н.Ж. Қазақстан Республикасының экологиялық қолайсыз аумақтардың халқының денсаулық жағдайын және медициналық зерттеулердің әдіснамалық негіздерінің экологиялық бағалауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 29-41.

Введение

В настоящее время на большинстве промышленно-развитых территориях Казахстана сложилась ситуация, связанная с увеличением влияния техногенных и антропогенных факторов риска на окружающую среду, что, в свою очередь, приводит к повышению экологической нагрузки на население. К таким территориям относятся Восточно-Казахстанская, Павлодарская, Карагандинская, Актюбинская области. Население, проживающее на территориях этих областей, длительное время подвергается сочетанному действию радиационных и нерадиационных факторов риска, что негативно отражается на состоянии здоровья.

В работах научных коллективов Казахстана, дальнего и ближнего зарубежья, довольно подробно изучены и проанализированы результаты влияния факторов риска окружающей среды на состояние здоровья отдельных групп населения, проживающих на этих территориях. Было установлено, что, действительно, среди части декретированного населения республики регистрировалось увеличение заболеваемости и показателей смертности, связанных с радиационными и нерадиационными факторами риска [7].

В тоже время, постепенно среди населения проблемных территорий формировалась стрессовая ситуация, связанная с излишне агрессивной, политизированной и, зачастую, просто ложной информацией о тяжелых и неотвратимых медицинских последствиях испытаний ядерного оружия, деятельности промышленных предприятий, которую население не могло проверить

самостоятельно. Последствием неадекватной информационно-психологической нагрузки на население явилось формирование «культуры зависимости от среды», что значительно осложняет объективизацию роста заболеваемости и смертности, связанного с факторами экологического риска [9, 10].

Несомненно, комплекс факторов окружающей среды оказывает воздействие на формирование популяционного здоровья, в то же время динамика экологического состояния связана с изменением социально-экономических условий, сопровождающихся ослаблением контроля за качеством среды обитания, достоверностью информации об экологическом состоянии объектов окружающей среды, ухудшением демографической ситуации [11].

Целью настоящей работы является описание методических и процедурных основ выполнения научно-технической программы «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан» для применения этих данных в успешной реализации подобных исследований.

Методы

В работе представлены основные направления исследования в рамках трехлетней научно-технической программы (программно-целевое финансирование научных исследований): «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского

обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан» (2017-2019) гг. [3, 4]; освещены основные методологические и организационные аспекты исследования; дана характеристика участникам проекта.

Методы исследования – аналитический, описательный.

Объекты исследования:

- лица, проживающие на территориях экологического риска, персонал группы А нефтеперерабатывающих предприятий; биообъекты среды проживания и труда

Предмет исследования – состояние здоровья лиц, проживающих в условиях экологического риска; факторы риска условий проживания и работы; психологические и донозологические нарушения в группах риска.

Результаты

Основной целью научно-технической программы (НТП) является улучшение качества и продолжительности жизни населения Казахстана путем снижения медицинских, психологических и социальных последствий влияния экологических факторов риска у населения Казахстана

В рамках НТП будет выполнена комплексная оценка состояния окружающей среды экологически неблагоприятных территорий РК и получена объективная информация об объемах и характере загрязнений территорий и, соответственно, выделены территории с различной степенью экологического риска; представлена персонафицированная информация о состоянии здоровья лиц, проживающих в условиях экологического неблагополучия.

Учитывая высокую практическую значимость реализации вышеуказанных целей и задач и их соответствие стратегическим направлениям развития системы здравоохранения, данная научная программа была вынесена на рассмотрение Ученого совета Министерства здравоохранения РК и была рекомендована в качестве научной программы, подлежащей программно-целевому финансированию вне конкурсных процедур.

Решение проблемы преодоления последствий влияния радиационных и

нерадиационных факторов риска программно-целевым методом обосновано:

- социальной значимостью проблемы и ее комплексным характером;

- наличием значимой единой научной и информационной составляющей в исследованиях, направленных на преодоление последствий экологического воздействия;

- необходимостью межведомственной координации деятельности органов научных учреждений, исполнительной власти и органов местного самоуправления;

- необходимостью создания условий для целевого и адресного использования ресурсов с целью решения задач преодоления последствий неблагоприятного экологического воздействия по приоритетным направлениям.

На начальном этапе был произведен анализ потенциальных участников и даны рекомендации по исполнителям. Программа проекта предполагала кооперированные исследования, т. е. систему научных, научно-организационных мероприятий, проводимых по единой программе и методике в географически приближенных к объектам исследования учреждениях.

В выполнении научной программы задействованы:

- Государственный медицинский университет г. Семей;

- Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова;

- Медицинский университет Астана;

- Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии;

- Национальный центр гигиены труда и профессиональных заболеваний.

Все научные работники университетов и научных центров имеют опыт работы в реализации научных проектов.

Каждое учреждение-участник располагает достаточной материально-технической базой; лаборатории оснащены необходимыми приборами и аппаратурой для проведения гигиенических, радиоэкологических, радиохимических, физиологических исследований на современном методическом уровне.

В настоящее время наличие профессиональных кадров исключает риски,

связанные с нехваткой квалифицированного персонала, а наличие оборудования у всех участников Проекта позволяет предупредить возможные операционные риски, связанные с

выходом из строя основного оборудования. Были рассмотрены возможные риски в управлении НТП и альтернативные пути реализации (таблица 1).

Таблица 1.

Риски реализации программы.

| Этап | Возможные риски | Альтернативные пути реализации | Степень риска |
|--|--|--|---------------|
| Медицинское обследование | Отказ лиц от участия в медицинском обследовании | Привлечение новых участников из репрезентативных групп. Разъяснительная работа, привлечение медицинских работников региональных органов здравоохранения | Невысокий |
| Оценка донозологических состояний на основе изучения неспецифической резистентности организма | Недостаточная оценка функциональных возможностей организма | По результатам анализа функционирования вегетативного, гормонального гомеостатов будут сделано заключение об основных параметрах формирования неспецифической резистентности и нарушений неспецифических адаптационных реакций организма | Невысокий |
| Оценка уровня медико-психологической напряженности в группах исследования | Неадекватное восприятие повышенного внимания исследователей к состоянию здоровья участников, распространение неверной информации о катастрофическом влиянии экологических факторов риска на состояние здоровья | Проведение превентивных разъяснений через средства массовой информации, лекции среди групп исследования, государственных служащих, студентов, пенсионеров. | Средний |
| Оценка объема и характера факторов риска окружающей среды по данным комплексных экологических исследований | Разделение вкладов радиационных и нерадиационных факторов риска | Суммарная оценка факторов риска окружающей среды в соответствии с «Критериями оценки экологической обстановки территорий», утвержденных постановлением Правительства РК от 31.07.2007 г. №653. | Высокий |

На этапе планирования НТП принято решение, что защита интеллектуальной собственности будет проводиться путем опубликования результатов исследования в республиканских и международных научных журналах и выступлений на международных конференциях с неременной ссылкой на Проект с указанием его номера.

Тематический план включает 5 фрагментов исследования:

1) Комплексная характеристика состояния здоровья населения, проживающего в условиях влияния радиационных и нерадиационных факторов риска; разработка модели оценки заболеваемости в изучаемых регионах.

2) Проведение комплексных гигиенических исследований состояния окружающей среды населенных пунктов Восточно-Казахстанской, Павлодарской и Западно-Казахстанской областей.

3) Оценка психологического состояния населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях, и системы медико-психологической защиты от неадекватной информации о влиянии радиационных и нерадиационных факторов рисков на состояние здоровья.

4) Анализ социально-экономического состояния территорий с различным уровнем радиационного и нерадиационного риска.

5) Оценка и разработка методов снижения радиационного риска и управления заболеваемостью работников нефтедобывающих предприятий Западного Казахстана.

По первому и третьему фрагментам исследования был разработан «Протокол исследования».

Целевыми индикаторами первого направления являются: отчет по численности групп экологического риска; отчет и методические рекомендации по результатам углубленных медицинских обследований лиц, подвергшихся воздействию экологических факторов риска, и работников нефтедобывающих предприятий; пополнение информацией базы данных Государственного научного медицинского регистра населения, подвергшегося радиационному воздействию (ГНАМР); оценка ущерба здоровью обследуемых лиц.

Набор материала будет осуществляться на базе КДЦ г. Семей, Поликлиники НИИ радиационной медицины и экологии, Абайской ЦРБ, Бородулихинской ЦРБ, Курчумской ЦРБ, г. Усть-Каменогорск (ОМО, КДЦ), г. Аксу (ЦРБ), ЦРБ Майского района).

На каждого пациента должна быть заведена «Карта обследования» больного при обращении, включающая:

- информированное согласие пациента на участие в исследовании состояния здоровья;
- «Анкету участника научно-исследовательского проекта» для оценки клинического состояния больного:
 - анамнез, хронические заболевания,
 - антропометрию,

- состояние лимфоузлов,
- размеры щитовидной железы,
- температура,
- физикальное обследование – АД, ЧСС,
- вегетативные индексы,
- ВРС-спектрометрические показатели,
- ОАК,

- **биохимические показатели:** кальций, калий, натрий, магний, гликозированный гемоглобин, общий белок, АЛТ, АСТ, креатинин, гормоны щитовидной железы (Т4, ТТГ, антитела к ТПО), гормоны стресса (АКТГ, кортизол, инсулин).

Критерии включения в группу исследования: возраст 18-50 лет, юридически подтвержденное проживание родителей (бабушек, дедушек) на территории влияния СИЯП в период испытаний ядерного оружия (в соответствии с базой данных ГНАМР), территориях экологического риска.

Критерии исключения: органическое поражение ЦНС, соматические заболевания в стадии декомпенсации; наличие вирусного гепатита В и С в анамнезе; лица, по различным причинам не имеющие отношения к испытаниям ядерного оружия на СИЯП.

Контрольная группа – лица, постоянно проживающие на территории Курчумского района ВКО.

Предполагается наличие группы исследования и контрольной группы. Размер выборки рассчитывается исходя из числа жителей района, зафиксированных в ГНАМР (генеральная совокупность для группы исследования) и из числа лиц, чьи родители (бабушки, дедушки) постоянно проживали на экологически незагрязненной территории (Курчумский район) в период проведения испытаний на СИЯП. При этом превалятся нарушений неспецифической резистентности среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию, составляет 30-40% (Loganovsky K.N., Vasilenko Z.L. 2013). Для определения размера выборки использована статистическая программа Sample XS, размер погрешности 5%; дизайн-эффект по умолчанию рассматривается как 1,0.

Статистическая обработка: IBM SPSS Statistics 20 для ГМУ г. Семей. Определение нормальности распределения изучаемых признаков. Оценка описательных статистик

числовых переменных. Определение корреляционных взаимосвязей между изучаемыми признаками.

По второму направлению исследования будут получены данные по оценке психологического статуса населения, определен вклад психосоматической патологии в формировании здоровья населения. Результатом станет обеспечение информационно-психологической безопасности населения.

Целевые индикаторы: отчет по оценке психосоматического статуса населения изучаемых территорий, а также методические рекомендации по методам оценки социально-психологической напряженности у населения экологически неблагополучных территорий.

- оценка психологического профиля (PHQ-9, GAD-7, PHQ-15, многомерный опросник на

утомляемость (MFI), опросник качества жизни SF-36). (Все опросники переведены на государственный язык). Данный этап проводится одновременно с первым этапом на той же выборке. Данная часть исследования включает изучение общественного мнения и исследование уровня стресса жизни отдельных групп населения конкретных населенных пунктов, расположенных в различных зонах экологического риска.

Второе направление НТП - проведение комплексных гигиенических исследований состояния окружающей среды населенных пунктов Восточно-Казахстанской, Павлодарской и Западно-Казахстанской областей состоит из блоков радиоэкологических (рисунок 1) и гигиенических исследований изучаемых территорий.



Рисунок 1. Схема радиоэкологических исследований.

Экологическое состояние территорий включает оценку среды обитания по нескольким показателям:

- уровень атмосферного загрязнения, качество питьевой воды, почвы;
- токсико - гигиенический анализ по выбросам (сбросам) предприятия.

Исследование каждого параметра требует:

- разработки матрицы и выбора точек для сбора данных по гигиеническим показателям на изучаемых территориях;
- утверждения протокола экологических исследований химического загрязнения воздуха, воды и почвы изучаемых территорий;

- ретроспективного анализа радиационной обстановки, данных по химическому загрязнению атмосферного воздуха, воды и почвы;
 - протокола проботбора и пробоподготовки.

Анализ социально-экономического состояния территорий с различным уровнем радиационного и нерадиационного риска должен быть проведен по 26 параметрам (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели социально-экономических условий территорий.

| № | Показатель | Ед. измерения | годы | | | Средне- годовой показатель |
|----|---|---|------|------|------|----------------------------------|
| | | | 2016 | 2017 | 2018 | |
| 1 | Численность населения | абс. числа | | | | |
| 2 | Плотность населения | чел/км ² | | | | |
| 3 | Уровень рождаемости | на 100 000 чел | | | | |
| 4 | Этническая структура | % соотношение от общего числа | | | | - |
| 5 | Сальдо миграции | абс.цифр | | | | |
| 6 | Коэффициент естественного прироста (+), убыли (-) населения | на 1000 населения | | | | |
| 7 | Доля ВРП на душу населения | тыс.тенге | | | | |
| 8 | Уровень безработицы | % | | | | |
| 9 | Доля населения, имеющая доходы ниже прожиточного минимума | % | | | | |
| 10 | Обеспеченность населения централизованным водоснабжением | % | | | | |
| 11 | Обеспеченность населения жильем | м ² /чел | | | | |
| 12 | Показатели рождаемости | на 100 000 населения | | | | |
| 13 | Показатели смертности | на 100 000 населения | | | | |
| 15 | Показатели материнской смертности | на 100 000 живорождений | | | | |
| 16 | Показатели младенческой смертности | на 1000 родившихся | | | | |
| 17 | Показатель заболеваемости туберкулезом | на 100 000 населения | | | | |
| 18 | Показатель смертности от туберкулеза | на 100 000 населения | | | | |
| 19 | Показатель заболеваемости ЗНО | на 100 000 населения | | | | |
| 20 | Показатель смертности от ЗНО | на 100 000 населения | | | | |
| 21 | Показатель заболеваемости БСК | на 100 000 населения | | | | |
| 22 | Показатель смертности от БСК | на 100 000 населения | | | | |
| 23 | Численность экономически активного населения | тыс.чел | | | | |
| 24 | Удельный вес экономически активного населения от общего числа населения | % | | | | |
| 25 | Уровень экономической активности населения | % | | | | |
| 26 | Гендерный состав | % женского населения от общей численности населения | | | | |

Для оценки социально-экономического состояния изучаемых территорий предлагается специально разработанная методика, основанная на системе статистических данных по показателям, сгруппированным в проблемно-содержательные блоки по анализу состояния:

- демографических показателей (коэффициенты естественного прироста населения, рождаемости, смертности, брачности, разводимости) и показателей занятости населения;

- социальной сферы, включая оценку состояния жилищно-коммунального хозяйства, системы здравоохранения (заболеваемость, обеспеченность населения амбулаторно-поликлиническими учреждениями, врачами, больничными койками), системы образования, уровня жизни.

Проведение вышеуказанных исследований позволит оптимизировать адресность социально-экономической помощи декретированному населению, а также установить индикаторы социально-психологической напряженности по проблеме анализа и управления информационно-психологической защитой населения.

Этот подход позволит выявить уровень отставания отдельных территорий по уровням социально-экономическому развитию:

- конкретным показателям;
- проблемно-содержательным блокам;
- общему значению рейтинга радиоактивно-загрязненной территории.

Данные исследования позволят определить основные направления развития изучаемой территории исходя из предоставленной органам государственной власти информации.

Методический подход к оценке социально-экономического состояния экологически территорий определит его динамику, установит направления, способствующие развитию этих территорий в экономике, экологии и социальной сфере, тем самым уменьшая социально-психологическую напряженность населения.

Основными источниками информации для реализации этой задачи служат [5]:

- Отчеты МЗ СР РК по сведениям местных исполнительных органов (МИО);

- официальные статистические данные регионов;

- ведомственная отчетность Комитета автодорог Министерство по инвестициям и развитию Республики Казахстан (МИР РК).

Оценка и разработка методов снижения радиационного риска и управления заболеваемостью работников нефтедобывающих предприятий Западного Казахстана состоит из следующих блоков:

- оценка радиационной и гигиенической обстановки рабочих мест нефтедобывающих предприятий;

- анализ имеющихся данных Комитета по защите прав потребителей и Службы радиационной безопасности предприятия;

- радиометрические исследования территории нефтедобывающих предприятий: определение профмаршрута персонала, пешеходные радиометрические съемки, измерение мощности эквивалентной дозы гамма-излучения, плотности потоков альфа-, бета-частиц, ЭРОА радона на рабочем месте;

- рекогносцировочные гамма-спектрометрические съемки территории;

- радиоспектрометрический и радиохимический анализ проб объектов окружающей среды;

- инструментальный дозиметрический контроль персонала

- санитарно-гигиенические исследования территории нефтедобывающих предприятий: измерение физических и химических факторов на рабочих местах;

- создание электронной базы данных персонала группы А нефтедобывающих предприятий.

В результате проведенных комплексных работ будут выявлены достоверные факторы риска развития производственно-обусловленных заболеваний персонала группы А нефтедобывающих предприятий; разработаны способы их прогнозирования и предложены меры их профилактики.

Обсуждение результатов

На современном этапе подробно изучены и проанализированы результаты влияния факторов риска окружающей среды на состояние здоровья отдельных групп населения. Было установлено, что среди части декретированного населения

республики регистрировалось существенное увеличение заболеваемости и показателей смертности, связанных с радиационными и нерадиационными факторами риска. В структуре заболеваемости преобладали онкологические заболевания, болезни системы кровообращения, нервной системы, крови, эндокринной системы, наследственные заболевания [8].

При этом среди населения указанных территорий формировалась стрессовая ситуация, связанная с излишне агрессивной, политизированной, и, зачастую, просто ложной информацией о тяжелых и неотвратимых медицинских последствиях испытаний ядерного оружия, деятельности промышленных предприятий, которую население не могло проверить самостоятельно. Последствием неадекватной информационно-психологической нагрузки на население явилось формирование «культуры зависимости от среды», что значительно осложняет объективизацию роста заболеваемости и смертности, связанного с факторами экологического риска [6].

Актуальность программы продиктована значительной численностью групп населения, изучаемых областей Казахстана, проживающих в условиях экологической нагрузки, и связанных с ней медико-социальными последствиями [1,2]. Известно, что в Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях Казахстана промышленные факторы риска в сочетании с длительным радиационным воздействием привели к повышению экологического риска развития социально-значимых заболеваний среди местного населения. Комплексная оценка медико-психологических характеристик лиц, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, позволит разработать структурно-функциональную модель системы информационно-психологической защиты населения от неадекватной информации, связанной с радиационными и нерадиационными рисками среды обитания.

Большую практическую значимость будут представлять рекомендации по мониторингу медико-психологических проблем населения, а также по совершенствованию деятельности

государственных и общественных учреждений и организаций, системы социального обслуживания населения в плане обеспечения информационно-психологической безопасности личности от неадекватной информации, связанной с неблагоприятными экологическими факторами (радиационными и нерадиационными).

Правильно организованное информационное обеспечение населения позволяет снизить радиотревожность населения проблемных территорий, повышает степень участия жителей в решении экологических проблем, даёт им необходимые знания.

Результаты исследований по эколого-гигиенической оценке ситуации позволяют сделать заключение об отрицательном воздействии на население загрязнения атмосферного воздуха, воды, почвы и «пищевых цепочек» токсикантами техногенного происхождения.

Заключение

Результаты позволят разрабатывать и внедрять соответствующие методы диагностики и профилактики заболеваний, имеющих высокую чувствительность к действию экологических факторов риска.

Предлагаемые методологические подходы могут быть эффективными при оценке заболеваний, имеющих связь с воздействием экологических условий проживания и труда, что, в свою очередь, позволит разрабатывать опережающие профилактические и реабилитационные программы с целью снижения негативного влияния факторов на состояние здоровья.

Результаты исследований могут быть использованы с целью организации экологического мониторинга территорий; разработки практических рекомендаций для улучшения экологической ситуации и выработки нормативных показателей; для зонирования и нормирования территорий экологического риска.

Целевыми потребителями программы являются: Министерство здравоохранения РК, Министерство охраны окружающей среды РК, Агентство по атомной энергии РК, региональные органы управления, организации практического здравоохранения, общественные организации.

Литература:

1. Белыхина Т.И., Галич Б.В., Турсунгожинова Г.С., Кучина Е.Б. Личностные особенности лиц, проживающих на территории бывшего Семипалатинского ядерного полигона // IV Международная научно-практическая конференция «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз» Россия, Челябинск, 9-11 ноября 2010. С. 43.
2. Гусев Б.И., Апсаликов К.Н., Мулдагалиев Т.Ж. Организация и методология проведения мониторинга среди лиц, подвергавшихся облучению в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне: Методические рекомендации. 2008. 22С.
3. Закон Республики Казахстан «О науке» от 18 февраля 2011 года № 407-IV
4. Постановление Правительства Республики Казахстан от 25 мая 2011 года № 575 «Об утверждении Правил базового, грантового, программно-целевого финансирования научной и (или) научно-технической деятельности
5. Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан от 23 декабря 2014 года № 166 «Об утверждении Базового перечня показателей»
6. Пивина Л.М., Манататова А.М., Дюсупов А.А., Аукенов Н.Е. Научные и социальные основы минимизации радиоэкологического риска для здоровья населения Казахстана // G-Global – диалоговый центр между G20 и развивающимися странами, декабрь, 2016. <http://group-global.org/>
7. Apsalikov K.N., Gussev B.I., Belikhina T.I., Muldagaliyev T.Zh. The main results of scientific and practical activities of the scientific-research institute for radiation medicine and ecology (1995-2012) // Abstracts of V International scientific and practical conference Biomedical and radioecological problems in the uranium mining region June 19-20, 2014. Astana. P. 29-30
8. Balmukhanov S.B., Abdrakhmanov J.N., Balmukhanov T.S., Gusev B.I., Kurakina N.N., Raisov T.G. Medical Effects and Dosimetric Data from Nuclear Tests at the Semipalatinsk Test Site // Technical Report for Defense Threat Reduction Agency. June 2006. 124 p.
9. Kawano N. and Ohtaki M. Remarkable experiences of the nuclear tests in residents near the Semipalatinsk Nuclear Test Site: analysis based on the questionnaire surveys', Journal of Radiation Research, 47, no. Suppl A. 2006: A199–A207.
10. Kyoko Hirabayashi, Noriyuki Kawano, Talgat Muldagaliyev, Kazbek Apsalikov. The psychological effects and their factors among inhabitants around the Semipalatinsk Nuclear // Japanese Review of Political Society. Vol.2. 2014, P. 7-19
11. Thomas B. College of Health and Health Care Disparities: The Effect of Social and Environmental Factors on Individual and Population Health // J. Environ. Res. Public Health 2014, 11(7), 7492-7507

References:

1. Belikhina T.I., Galich B.V., Tursungozhinova G.S., Kuchina E.B. Lichnostnye osobennosti lits, prozhivayushhikh na territorii byvshego Semipalatinskogo yadernogo poligona [Personal features of persons living on the territory of the former Semipalatinsk nuclear test site]. IV Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Khronicheskoe radiatsionnoe vozdeistvie: efekty malykh doz» Rossiya, Chelyabinsk, 9-11 noyabrja 2010. P. 43.
2. Gusev B.I., Apsalikov K.N., Muldagaliyev T.Zh. Organizatsiya i metodologiya provedeniya monitoringa sredi lits, podvergavshihya oblucheniyu v rezul'tate ispytaniy yadernogo oruzhiya na Semipalatinskom poligone [Organization and methodology of monitoring among persons exposed to radiation in results of nuclear tests at the Semipalatinsk test site] Metodicheskie rekomendacii [Methodical recommendations]. 2008. 22 p.
3. Zakon Respubliki Kazakhstan «O nauke» [Law of the Republic of Kazakhstan "About Science"] ot 18 fevralya 2011 goda № 407-I
4. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 25 maya 2011 goda № 575 «Ob utverzhdenii Pravil bazovogo, grantovogo, programmno-tselevogo finansirovaniya nauchnoi i (ili) nauchno-tekhnicheskoi deyatelnosti (Resolution of the Government of the Republic of Kazakhstan of May 25, 2011 No. 575 "On approval of the Rules for basic, grant, program-

target financing of scientific and (or) scientific and technical activities]

5. Prikaz Ministra nacional'noj jekonomiki Respubliki Kazahstan ot 23 dekabnja 2014 goda № 166 «Ob utverzhenii Bazovogo perechnja pokazatelej» (Order of the Minister of National Economy of the Republic of Kazakhstan of December 23, 2014 No. 166 "On the Approval of the Basic List of Indicators")

6. Pivina L.M., Manatova A.M., Djusupov A.A., Aukenov N.E. Nauchnye i social'nye osnovy minimizacii radiojekologicheskogo riska dlja zdorov'ja naselenija Kazahstana [Scientific and social bases of minimization of radioecological risk for health of the population of Kazakhstan]. *G-Global – dialogovyj centr mezhdu G20 i razvivajushhimisja stranami*, dekabr', 2016 <http://group-global.org/>

7. Apsalikov K.N., Gussev B.I., Belikhina T.I., Muldagaliev T.Zh. The main results of scientific and practical activities of the scientific-research institute for radiation medicine and ecology (1995-2012). *Abstracts of V International scientific and practical conference Biomedical and*

radioecological problems in the uranium mining region June 19-20, 2014. Astana. P. 29-30

8. Balmukhanov S.B., Abdrakhmanov J.N, Balmukhanov T.S., Gusev B.I., Kurakina N.N., Raisov T.G. Medical Effects and Dosimetric Data from Nuclear Tests at the Semipalatinsk. *Test Site Technical Report for Defense Threat Reduction Agency*. June 2006. 124 p.

9. Kawano N. and Ohtaki M. Remarkable experiences of the nuclear tests in residents near the Semipalatinsk Nuclear Test Site: analysis based on the questionnaire surveys'. *Journal of Radiation Research*, 47, no. Suppl A. 2006: A199–A207.

10. Kyoko Hirabayashi, Noriyuki Kawano, Talgat Muldagaliyev, Kazbek Apsalikov. The psychological effects and their factors among inhabitants around the Semipalatinsk Nuclear // *Japanese Review of Political Society*. Vol.2. 2014, P. 7-19.

11. Thomas B. College of Health and Health Care Disparities: The Effect of Social and Environmental Factors on Individual and Population Health. *J. Environ. Res. Public Health*. 2014, 11(7), 7492-7507

Контактная информация:

Пивина Людмила Михайловна – ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071407, г. Семей, ул. Киевская 8.

E-mail: semskluda@rambler.ru

Телефон: +77055227300

Получена: 15 сентября 2017 / Принята: 20 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.12-008.33.1+615.3(574.42)

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВОСТОЧНОМ КАЗАХСТАНЕ

Айгерим Е. Мусина, <http://orcid.org/0000-0002-0114-5397>

Райхан Е. Тулеутаева, <http://orcid.org/0000-0001-1312-1965>

Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра фармакологии и доказательной медицины, г. Семей, Республика Казахстан

Цель исследования – анализ влияния социально-экономических, клинических и фармакоэпидемиологических факторов на приверженность к медикаментозной терапии артериальной гипертензии в популяции Восточного Казахстана.

Материалы и методы: Дизайн исследования – одномоментное поперечное исследование. В исследование включены 2346 больных артериальной гипертензией в возрасте от 25 до 80 лет, в том числе 1281 мужчин (54,6%) и 1065 женщин (45,4%). Средний возраст $55,2 \pm 1,1$ года.

Осуществлена оценка приверженности больных к медикаментозной терапии артериальной гипертензии. В зависимости от степени приверженности обследованные распределены на 3 группы: «нет»; «частичная»; «полная». В качестве факторов, влияющих на приверженность, рассматривались: пол; возраст; экономический статус; степень повышения АД (включая вариант изолированной систолической АГ); наличие осложнений со стороны сердца и сосудов; наличие сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарный диабет); вариант медикаментозной терапии.

Результаты исследования: Полная приверженность к медикаментозной терапии определена в 41,1% случаев, отсутствие приверженности – в 26,9% случаев. Наиболее низкая приверженность была определена у молодых лиц (25-40 лет) – различия со средним по всей группе показателем были значимыми у мужчин (для полной приверженности $p=0,003$).

Высокий уровень приверженности был определен у пациентов с АГ III степени, он значимо превосходил соответствующий показатель во всех остальных группах по степени повышения АД. При наличии сопутствующих ИБС, СД и их сочетаний полная приверженность наблюдалась значимо чаще, чем при отсутствии (ИБС - $p<0,001$, СД - $p=0,003$). Высокий показатель полной приверженности определен у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Различия с пациентами, не имевшими в анамнезе осложнений АГ, были значимыми ($p<0,001$). Значимое превышение было выявлено по показателю полной приверженности у лиц с высоким и удовлетворительным экономическим статусом над подгруппой с низким ($p=0,002$, $p=0,001$ соответственно).

Наиболее высокая частота полной приверженности определялась при применении фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Далее последовательно идет монотерапия бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, сочетания отдельных лекарственных форм, АИР, блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Более низкие показатели частоты полной приверженности были выявлены у ИАПФ, диуретиков, препаратов прочих фармакологических групп.

Роль варианта медикаментозной терапии в формировании приверженности в наибольшей степени проявляется при артериальной гипертензии III ст. и ИСАГ.

Выводы:

1. Основным фактором, определяющим приверженность к медикаментозной фармакотерапии артериальной гипертензии, оказалась степень повышения АД. Роль экономического фактора и сопутствующих заболеваний была умеренной.

2. Среди регулируемых факторов наибольшее влияние на приверженность оказывал вариант проводимой медикаментозной терапии.

3. Лучшие результаты были получены при применении фиксированных комбинаций препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; медикаментозное лечение; факторы приверженности.

Summary

FACTORS INFLUENCING ON ADHERENCE TO ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN EAST KAZAKHSTAN

Aigerim Mussina, <http://orcid.org/0000-0002-0114-5397>

Raikhan Tuleutayeva, <http://orcid.org/0000-0001-1312-1965>

Pharmacology and evidence-based medicine department,
Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

Aim of research – to analyse influence of social-economical, clinical and pharmaco-epidemiological factors to patients's compliance on the treatment in population of East Kazakhstan.

Materials and methods: Study design – cross-sectional study. The study included 2346 patients with arterial hypertension aged 25 to 80 years, including 1281 men (54,6%) and 1065 women (45,4%). The average age is $55,2 \pm 1,1$ years.

Carried out estimation of compliance to medical therapy at patients with arterial hypertension. Depending on the degree of compliance, estimated patients divided on three groups: «no compliance»; «partial»; «full». As factors influencing on compliance, considered: gender; age; economic status; the degree of BP increase (including the option of isolated systolic hypertension); the presence of complications from the heart and blood vessels; presence of concomitant diseases (IHD, diabetes mellitus); a variant of drug therapy.

Results: Complete compliance to drug therapy defined in 41,1% of cases, lack of commitment - in 26,9% of cases. The lowest compliance was determined in young people (25-40 years old) - the differences with the mean for the whole group were significant (for complete compliance in men, $p=0.003$).

A high level of compliance was determined in patients with AH III degree, it significantly exceeded the corresponding index in all other groups in terms of the degree of BP increase. In the presence of concomitant IHD, diabetes, and their combinations, full compliance was observed significantly more often than in the absence (IHD - $p < 0,001$, diabetes - $p = 0,003$). A high indicator of total compliance defined in people who underwent myocardial infarction. Differences with patients who did not have a history of AH complications were significant ($p < 0,001$). A significant excess was revealed by the indicator of total compliance in individuals with a high and satisfactory economic status over a subgroup with a low ($p = 0,002$, $p = 0,001$). The highest frequency of complete compliance was determined with the use of fixed combinations of antihypertensive drugs. Then sequentially monotherapy beta-blockers, calcium antagonists, a combination of separate dosage forms, AIR, angiotensin receptor blockers. Lower rates of complete compliance found in ACE inhibitors, diuretics, drugs of other pharmacological groups. The role of the variant of drug therapy in the formation of compliance is most pronounced in arterial hypertension III st. and ISAH.

Conclusion:

1. Extent of increase blood pressure was the major factor defining commitment to medicamentous pharmacotherapy of arterial hypertension. The role of economic factor and the accompanied diseases was moderate.

2. The greatest influence on compliance provided by the option of ongoing medical therapy.

3. The best results obtained with the use of fixed combinations of drugs.

Key words: arterial hypertension; pharmacological treatment; factors of compliance.

Түйіндеме

ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАНДА АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА АНТИГИПЕРТЕНЗИВТІК ТЕРАПИЯНЫҢ БЕЙІМДІЛІГІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР

Айгерим Е. Мусина, <http://orcid.org/0000-0002-0114-5397>

Райхан Е. Тулеутаева, <http://orcid.org/0000-0001-1312-1965>

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Фармакология және дәлелді медицина кафедрасы
Семей қаласы, Қазақстан

Зерттеу мақсаты – Шығыс Қазақстан тұрғындары популяциясында артериалды гипертензиямен ауыратын науқастардың медикаментозды терапияға бейімділігіне әлеуметтік-экономикалық, клиникалық және фармакоэпидемиологиялық факторлардың әсер ету анализі.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны – біртекті көлденең зерттеу. Зерттеуге 25-80 жас аралығындағы артериалды гипертензиямен ауыратын 2346 науқас алынған, соның ішінде 1281 ер адам(54,6%) және 1065 әйел адам (45,4%). Орташа жас $55,2 \pm 1,1$ жыл.

Артериалды гипертензиямен ауыратын науқастардың медикаментозды терапияға бейімділігі бағаланды. Бейімділіктің дәрежесіне байланысты зерттелгендер 3 топқа бөлінді: «жоқ», «жартылай», «толық». Бейімділікке әсер ету факторлары ретінде: жыныс, жас, экономикалық статус, АҚЖ жоғарылау дәрежесі(шектелген систолиялық АГ вариантын қосқанда), жүрек және қантамыр жүйесі жағынан асқынулардың болуы, қосалқы аурулардың болуы (ЖИА, қантты диабет), медикаментозды терапия варианты.

Зерттеу нәтижелері: Медикаментозды терапияға толық бейімділік 41,1% жағдай, бейімділіктің жоқтығы 26,9% жағдай. Ең төменгі бейімделу жас адамдарда (25-40 жас) – барлық топтағы орташа көрсеткіш айырмасы жоғары(толық бейімделу үшін ер адамдарда $p=0,003$).

Жоғары бейімділік АГ III дәрежесімен ауыратын науқастарда байқалды, ол АҚЖ жоғарылауы бойынша басқа топтың сәйкес көрсеткіштерінен жоғары болды. ЖИА, ҚД сияқты қосалқы аурулары бар және екеуі де бар науқастарда толық бейімділік ол аурулардың жоқ кездегісінен жиірек байқалды (ЖИА - $p<0,001$, ҚД - $p=0,003$). Толық бейімділіктің жоғары көрсеткіші миокард инфарктын басынан өткергендерде анықталды. Анамнезінде АГ асқынулары жоқ науқастармен айырмасы көп ($p<0,001$). Жоғары бейімділік көрсеткіші жоғары және қанағаттанарлық экономикалық статустағы адамдарда қарапайым адамдарға қарағанда жоғары ($p=0,002$, $p=0,001$).

Толық бейімділіктің ең жоғары жиілігі антигипертензивті препараттардың бекітілген комбинациясын қолданғанда байқалды. Ары қарай бета-адреноблокаторлармен, кальций антагонистерімен монотерапия, жеке дәрілік заттардың байланыстары, АИР, ангиотензиндік рецепторлардың блокаторлары тұр. Толық бейімділіктің төмен көрсеткіштері АПФ ингибиторлары, диуретиктер, басқа фармакологиялық топ препараттырнда байқалды.

Бейімділік дамуында медикаментозды терапия вариантының ролі көп дәрежеде III дәрежелі АГ және ИСАГ кезінде көрінеді.

Қорытынды:

1. Артериалды гипертензияның фармакотерапиясының бейімділігін анықтайтын негізгі факторы қан қысымының жоғарлау дәрежесі болды. Экономикалық фактордың және ілеспелі аурулардың рөлі қалыпты болды.

2. Бейімділікке ең көп әсерді жүргізілген медикаментозды терапия варианты көрсетті.

3. Ең жақсы нәтиже препараттардың бекітілген комбинациясын қолдану кезінде байқалды.

Негізгі сөздер: артериалды гипертензия; медикаментозды ем; бейімділік факторы.

Библиографическая ссылка:

Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е. Факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией в Восточном Казахстане // Наука и Здоровоохранение. 2017. №5. С. 42-54.

Mussina A.Ye., Tuleutayeva R.Ye. Factors influencing on adherence to antihypertensive therapy at patients with arterial hypertension in East Kazakhstan. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 42-54.

Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е. Шығыс Қазақстанда артериялық гипертониямен ауыратын науқастарда антигипертензивтік терапияның бейімділігіне әсер ететін факторлар // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 42-54.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний и ведущей причиной развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [16].

Ключевым фактором предотвращения осложнений негативных исходов при АГ является медикаментозная терапия. В настоящее время имеется широкий спектр препаратов, позволяющих осуществлять дифференцированное лечение АГ различной степени тяжести. Можно без преувеличения сказать, что практически все случаи эссенциальной АГ эффективно поддаются адекватно подобранной медикаментозной терапии [8].

В этих условиях решающим фактором становится деятельность медицинских работников, направленная на формирование наиболее клинически эффективной антигипертензивной терапии и достижение полной приверженности к ней пациента. При этом достижение комплаенса или приверженности является, как показывает ряд исследований, по крайней мере, не менее сложной проблемой, чем подбор оптимального лечения [20].

Не более 30-40% больных АГ имеют полную приверженность к медикаментозной терапии даже в странах с развитой системой здравоохранения [1,14]. Еще меньше эти показатели в развивающихся странах [11]. При этом наименьшая приверженность характерна для пациентов, у которых антигипертензивная терапия может в наибольшей степени улучшить течение заболевания, предотвращая развитие осложнений [13,22].

Соблюдение пациентом режима лекарственной терапии зависит от ряда

факторов. «Традиционными» считаются уровень образования пациента, степень доверия к врачу и уверенность в необходимости применения препарата, удобство применения, отсутствие или минимальная выраженность побочных эффектов, а также экономические аспекты [15,19].

Учитывая то, что в большинстве случаев первичное назначение антигипертензивной терапии проводится эмпирически, удачный выбор препарата во многом оказывает влияние на дальнейшую приверженность к лечению [18].

В условиях Республики Казахстан исследования факторов, влияющих на приверженность к медикаментозной терапии, практически не осуществлялись, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель исследования – анализ влияния некоторых социально-экономических, клинических и фармакоэпидемиологических факторов на приверженность к медикаментозной терапии артериальной гипертензии в популяции Восточного Казахстана.

Материалы и методы

Дизайн исследования: одномоментное поперечное исследование.

Исследование проведено на базе учреждений ПМСП г.Семей (Центры ПМСП №6, 12 и 5 СВА г.Семей) в период 2016-2017 гг.

Работа инициативная.

Протокол этического комитета №2 от 14.11.2014.

Всего в исследование включены 2346 больных артериальной гипертензией в возрасте от 25 до 80 лет, в том числе 1281

мужчин (54,6%) и 1065 женщин (45,4%). Средний возраст $55,2 \pm 1,1$ года, в том числе мужчин – $54,7 \pm 1,0$, женщин – $55,8 \pm 0,9$ года.

Критерии включения в исследование:

- наличие верифицированного в соответствии с критериями ВОЗ/МОГ (2002) диагноза первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии (от I степени);
- назначение медикаментозной терапии;
- наличие информированного согласия больного на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст моложе 25 лет и старше 80 лет;
- наличие признаков вторичной артериальной гипертензии;
- наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний (в том числе сосудистых, системных, онкологических) в стадии субкомпенсации и декомпенсации, препятствующих обследованию и/или использованию отдельных групп антигипертензивных препаратов;
- наличие психической патологии, препятствующей полноценному обследованию;
- неполнота данных, полученных при обследовании;
- отказ от участия в исследовании на любом этапе до завершения обработки полученных данных.

В таблице 1 представлено распределение обследованных пациентов в зависимости от диагноза АГ.

Таблица 1.

Распределение больных в зависимости от диагноза (степени и формы) артериальной гипертензии.

| Диагноз АГ | Абс. число | % |
|----------------|------------|------|
| АГ I степени | 512 | 21,8 |
| АГ II степени | 987 | 42,1 |
| АГ III степени | 618 | 26,3 |
| ИСАГ | 229 | 9,8 |

Методы исследования:

Степень и форму АГ определяли на основании комплексного обследования (тонометрия в соответствии с клиническими рекомендациями ВОЗ-МОГ, по показаниям суточное мониторирование АД, эхо-КГ, ЭКГ).

На каждого обследованного заполнялась индивидуальная анкета с указанием

социально-демографических данных (возраст, пол, наличие группы инвалидности).

Подробно представлены в анкете показатели антигипертензивной терапии (препарат, назначенный врачом, дозировка и режим приема, препарат, принимаемый пациентом и режим приема).

Приверженность оценивалась в соответствии с вариантами: «нет»; «частичная»; «полная». Отсутствию приверженности соответствовало отсутствие приема антигипертензивных препаратов либо периодический их прием в связи с клинически манифестированным повышением АД. Частичная приверженность определялась в случае регулярного приема антигипертензивных препаратов, назначенных лечащим врачом или альтернативных, с наличием нечастых (не более 3 раз в месяц) нарушений режима приема и/или дозировки. Полная приверженность соответствовала регулярному приему назначенных врачом препаратов без нарушений дозировки.

Все пациенты были распределены:

- по возрасту на следующие категории: 25-40 лет (319 пациентов – 13,6%), 41-50 лет (466 – 19,9%), 51-60 лет (647 – 27,6%) и 61 год и старше (914 – 38,9%).

- в зависимости от экономического статуса (с градациями неудовлетворительный; удовлетворительный; хороший, определенными на основании методики Евростат (Евросоюз, 2010; 2014),

- в зависимости от формы и степени АГ (эссенциальная гипертензия I, II и III степени и изолированная систолическая АГ),

- в зависимости от наличия осложнений (острые нарушения мозгового кровообращения и/или инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, поражения почек с развитием ХПН),

- в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний (ИБС, сахарный диабет);

- в зависимости от назначенной лечащим врачом медикаментозной терапии АГ (выделены следующие варианты лечения: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ; блокаторы ангиотензиновых рецепторов – БАР; антагонисты ионов кальция – АК; β -адреноблокаторы – β -АБ;

агонисты имидазолиновых рецепторов – АИР; диуретики; антигипертензивные препараты прочих фармакологических групп в виде монотерапии; сочетания двух или более препаратов в виде отдельных лекарственных форм; фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов).

Анализ статистической значимости различий между выделенными в зависимости от основных факторов группами осуществлялся с использованием критерия Пирсона (χ^2).

Для определения взаимосвязей показателей осуществлялся расчет коэффициентов ранговой корреляции Кендала (τ). Проводился факторный анализ (закрытый вариант метода главных компонент с

варимаксным вращением факторной матрицы).

Статистическая значимость различий интерпретировалась с учетом поправки Бонферрони для соответствующего числа попарных сравнений.

Результаты исследования

Согласно принятым критериям анализа полная приверженность к медикаментозной терапии имела место только в 41,1% случаев. Отсутствие приверженности имело место в 26,9% случаев, соответственно неполная приверженность – в 32,0%.

В таблице 2 представлены данные о приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от возраста и пола.

Таблица 2.

Влияние возраста и пола больных на приверженность к антигипертензивной терапии.

| Пол/ возраст | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
|------------------------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | абс.число | % | абс.число | % | абс.число | % |
| Мужчины | | | | | | |
| 25-40 лет, n=237 | 65 | 27,4 | 82 | 34,6 | 90 | 38,0 |
| 41-50 лет, n=279 | 111 | 39,8 | 90 | 32,3 | 78 | 28,0 |
| 51-60 лет, n=337 | 151 | 44,8 | 104 | 30,9 | 82 | 24,3 |
| 61 год и старше, n=428 | 179 | 41,8 | 134 | 31,3 | 115 | 26,9 |
| Всего, n=1281 | 506 | 39,5 | 410 | 32,0 | 365 | 28,5 |
| Женщины | | | | | | |
| 25-40 лет, n=82 | 26 | 31,7 | 30 | 36,6 | 26 | 31,7 |
| 41-50 лет, n=187 | 79 | 42,2 | 66 | 35,3 | 42 | 22,5 |
| 51-60 лет, n=310 | 147 | 47,4 | 100 | 32,3 | 63 | 20,3 |
| 61 год и старше, n=486 | 206 | 42,4 | 145 | 29,8 | 135 | 27,8 |
| Всего, n=1065 | 458 | 43,0 | 341 | 32,0 | 266 | 25,0 |

Приверженность у женщин была несколько выше, чем у мужчин, хотя различия не были статистически значимыми. Число лиц с

полной приверженностью среди женщин было выше за счет тех, у кого приверженность, по нашим данным,

отсутствовала. Наилучшие показатели характеризовали возрастную категорию 51-60 лет в целом по группе и в обеих гендерных подгруппах. На втором месте находилась старшая возрастная категория, на третьем – 41-50 лет. Наихудшие показатели приверженности характеризовали младшую возрастную категорию, при этом показатели полной приверженности и отсутствия приверженности имели значимые различия с

показателем без учета возраста, но только у мужчин (для полной приверженности $p=0,003$, для отсутствия приверженности $p=0,009$). Показатели приверженности в остальных возрастных категориях не имели значимых различий с группой в целом.

В таблице 3 показано распределение больных в зависимости от формы и степени АГ и приверженности к медикаментозной антигипертензивной терапии.

Таблица 3.

Распределение приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от формы и степени АГ.

| Форма и степень АГ | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
|--------------------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | абс.число | % | абс.число | % | абс.число | % |
| I (n=512) | 148 | 28,9 | 175 | 34,2 | 189 | 36,9 |
| II (n=987) | 416 | 42,1 | 259 | 26,2 | 312 | 31,6 |
| III (n=618) | 319 | 51,6 | 238 | 38,5 | 61 | 9,9 |
| ИСАГ (n=229) | 81 | 35,4 | 79 | 34,5 | 69 | 30,1 |

Наиболее высокие показатели приверженности были определены у пациентов с АГ III степени, при этом полная приверженность только в этой подгруппе превышала 50%. По уровню приверженности подгруппы распределились в порядке убывания следующим образом: АГ III степени – АГ II степени – ИСАГ – АГ I степени. Обращает на себя внимание то, что относительная численность лиц с отсутствием приверженности во всех подгруппах, кроме АГ

III ст. оказалась примерно равной. Значимые различия были определены по частоте полной приверженности в парах АГ I степени – АГ II степени ($p<0,001$), АГ I степени – АГ III степени ($p<0,001$), ИСАГ – АГ III степени ($p=0,002$); по частоте отсутствия приверженности – между группой АГ III степени и остальными ($p<0,001$ во всех парах значений).

В таблице 4 представлены данные о зависимости приверженности от основных сопутствующих заболеваний.

Таблица 4.

Распределение приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от основных сопутствующих заболеваний.

| Заболевания | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
|-----------------------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | абс.число | % | абс.число | % | абс.число | % |
| ИБС (n=277) | 148 | 53,4 | 69 | 24,9 | 60 | 21,7 |
| СД (n=231) | 115 | 49,8 | 70 | 30,3 | 46 | 19,9 |
| ИБС+СД (n=58) | 30 | 51,7 | 19 | 32,8 | 9 | 15,5 |
| Нет ИБС и СД (n=1780) | 671 | 37,7 | 593 | 33,3 | 516 | 29,0 |

Видно, что при наличии сопутствующих ИБС и СД приверженность была существенно выше, чем при отсутствии таковых патологий. Частота полной приверженности в выделенных подгруппах с сопутствующими заболеваниями имела значимое превышение над подгруппой лиц без таковых (ИБС - $p < 0,001$, СД - $p = 0,003$). При наличии

сопутствующих заболеваний несколько ниже была частота случаев с отсутствием приверженности, но различия оказались незначимыми.

В таблице 5 представлено распределение частоты приверженности в зависимости от сердечно-сосудистых и ХПН осложнений в анамнезе.

Таблица 5.

Распределение приверженности больных к антигипертензивной терапии в зависимости от осложнений в анамнезе

| Заболевания | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
|--------------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | абс.число | % | абс.число | % | абс.число | % |
| ОНМК (n=128) | 75 | 58,6 | 20 | 15,6 | 33 | 25,8 |
| ИМ (n=77) | 51 | 66,2 | 15 | 19,5 | 11 | 14,3 |
| ХСН (n=260) | 127 | 48,8 | 66 | 25,4 | 67 | 25,8 |
| ХПН (n=143) | 78 | 54,5 | 35 | 24,5 | 30 | 21,0 |
| Нет (n=1738) | 633 | 36,4 | 615 | 35,4 | 490 | 28,2 |

Как и предполагалось, наличие всех исследованных осложнений АГ соответствовало повышению приверженности. Наиболее высоким показателем полной приверженности оказался у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Различия с пациентами, не имевшими в анамнезе осложнений АГ, были значимыми ($p < 0,001$). Также существенное превышение было выявлено в подгруппе лиц, перенесших ОНМК ($p < 0,001$). В то же время, в отличие от подгруппы инфаркта миокарда увеличение доли пациентов с полной

приверженностью здесь наблюдалось главным образом за счет подгруппы частичной приверженности. Доля пациентов с отсутствием приверженности в этой подгруппе не имела значимых различий с подгруппой без осложнений. Наличие ХПН и ХСН также соответствовали более высокой приверженности, чем в группе без осложнений ($p = 0,003$, $p = 0,002$ соответственно).

Некоторые различия были выявлены также в зависимости от экономического статуса обследованных (таблица 6).

Таблица 6.

Влияние экономического статуса обследованных на приверженность к антигипертензивной терапии.

| Экономический статус | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
|----------------------------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | абс.число | % | абс.число | % | абс.число | % |
| Низкий, n=572 | 186 | 32,5 | 207 | 36,2 | 179 | 31,3 |
| Удовлетворительный, n=1385 | 601 | 43,4 | 441 | 31,8 | 343 | 24,8 |
| Высокий, n=389 | 177 | 45,5 | 119 | 30,6 | 93 | 23,9 |

Значимое превышение было выявлено по показателю полной приверженности у лиц с высоким и удовлетворительным экономическим статусом над подгруппой с низким ($p=0,002$, $p=0,001$ соответственно). В то же время, частота отсутствия приверженности не имела значимых различий между подгруппами с неудовлетворительным и удовлетворительным экономическим статусом, а частичной – между всеми

выделенными подгруппами. Потенциальной причиной является более частое использование больными с низким экономическим статусом ресурсов гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (Г ОБМП).

Определенные различия были выявлены в зависимости от класса назначенных антигипертензивных препаратов (таблица 7).

Таблица 7.

Показатели приверженности в зависимости от назначенной медикаментозной терапии.

| Вариант терапии | Полная приверженность | | Частичная приверженность | | Нет приверженности | |
|---------------------------------|-----------------------|------|--------------------------|------|--------------------|------|
| | абс.число | % | абс.число | % | абс.число | % |
| ИАПФ, n=615 | 195 | 31,7 | 217 | 35,3 | 203 | 33,0 |
| БАР, n=86 | 34 | 39,5 | 28 | 32,6 | 24 | 27,9 |
| АК, n=264 | 121 | 45,8 | 90 | 34,1 | 53 | 20,1 |
| β-АБ, n=252 | 118 | 46,8 | 97 | 38,5 | 37 | 14,7 |
| АИР, n=138 | 56 | 40,6 | 51 | 37,0 | 31 | 22,5 |
| Диуретики, n=164 | 54 | 32,9 | 49 | 29,9 | 61 | 37,2 |
| Прочие в виде монотерапии, n=37 | 10 | 27,0 | 12 | 32,4 | 15 | 40,5 |
| Сочетания, n=369 | 158 | 42,8 | 105 | 28,5 | 106 | 28,7 |
| Фиксированные комбинации, n=421 | 218 | 51,8 | 102 | 24,2 | 101 | 24,0 |

Наиболее высокая частота полной приверженности определялась при применении фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Далее последовательно идет монотерапия β-АБ, АК, сочетания отдельных лекарственных форм, АИР, БАР. Более низкие показатели частоты полной приверженности были выявлены у ИАПФ, диуретиков, препаратов прочих фармакологических групп.

Самая большая часть пациентов с отсутствием приверженности также приходилась на подгруппы с назначенными диуретиками, препаратами, не вошедшими в основные классы, ИАПФ. Наилучшие результаты по данному показателю выявлены у бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция, а сочетания и фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов давали довольно высокие значения отсутствия приверженности,

значимо превышающие таковые у бета-адреноблокаторов ($p=0,002$, $p=0,015$).

Было определено наличие ряда взаимных зависимостей между рассматриваемыми факторами. Корреляционный анализ выявил сильные и значимые связи между возрастом и степенью повышения АД ($\tau=0,69$, $p=0,014$), возрастом и наличием исследованных сопутствующих заболеваний ($\tau=0,73$, $p=0,009$), возрастом и наличием осложнений ($\tau=0,85$, $p<0,001$), степенью повышения АД и применением сочетаний медикаментозных препаратов ($\tau=0,75$, $p=0,007$), а также фиксированных комбинаций ($\tau=0,66$, $p=0,022$). Последнее является весьма существенным, поскольку вызывает обоснованные сомнения в наличии влияния варианта проводимой терапии на степень приверженности.

Результаты факторного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Вклад исследованных факторов (%) в показатели дисперсии приверженности в общей группе и в зависимости от формы и степени АГ.

| Факторы | Группа обследованных | | | | |
|---|----------------------|----------|-----------|------------|-------|
| | Общая | АГ I ст. | АГ II ст. | АГ III ст. | ИСАГ |
| Степень повышения АГ | 52,87 | - | - | - | - |
| Возраст | 10,74 | 50,47 | 35,81 | 19,05 | 19,47 |
| Наличие сопутствующих ИБС и СД | 9,51 | 8,43 | 17,04 | 23,48 | 21,16 |
| Наличие сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе | 9,23 | 0 | 5,25 | 18,37 | 21,39 |
| Пол | 7,35 | 17,99 | 8,22 | 5,26 | 7,45 |
| Вариант медикаментозной фармакотерапии | 6,85 | 3,05 | 18,64 | 22,56 | 19,11 |
| Экономический статус | 3,44 | 20,06 | 15,03 | 11,29 | 11,43 |

Следует указать, что в общей группе наибольшую часть дисперсии показателя приверженности обуславливали различия степени повышения АД. Остальные исследованные параметры оказывали значительно меньшее влияние. Более 10% было обусловлено только возрастным фактором. Рассматриваемый фармако-эпидемиологический фактор – вариант медикаментозной антигипертензивной терапии – находился на предпоследнем месте (6,85% дисперсии).

Иные данные были получены при исключении из дисперсии фактора степени повышения АД путем распределения общей группы на подгруппы в зависимости от данного фактора.

При АГ I ст. было выявлено, что наибольшую часть дисперсии приверженности обуславливает возраст пациентов – с его увеличением приверженность существенно повышается. 20% дисперсии показателя приверженности в данной подгруппе были обусловлены экономическим фактором и 18% - фактором пола. Вариант медикаментозной фармакотерапии практически не оказывал влияния на дисперсию приверженности.

При АГ II ст. возрастной фактор также являлся ведущим для дисперсии приверженности к лечению. Однако вариант фармакотерапии в структуре факторов оказался на втором месте и вошел в число значимых. Также для данной подгруппы

значимыми оказались наличие сопутствующих ИБС и СД и экономический фактор.

В подгруппе больных АГ III ст. на первом месте среди исследованных факторов находилось наличие сопутствующих ИБС, СД или их сочетания. Вариант фармакотерапии оказался на втором месте с показателем 22,56%. Значимыми факторами оказались также возраст и наличие сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе.

У пациентов с ИСАГ практически равные доли в дисперсии формировали факторы наличия сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе, наличия сопутствующих ИБС и СД, возраста и варианта фармакотерапии.

Обсуждение

Из числа исследованных факторов, могущих оказывать влияние на приверженность больных АГ к антигипертензивной терапии, достаточно исследованными можно считать возраст, пол, наличие осложнений и инвалидности [12].

Известно, что больные младших возрастных групп являются лицами с наименьшей приверженностью [13,14]. Отчасти это объясняется тем, что у них обычно имеет место артериальная гипертензия с меньшей степенью повышения АД, отсутствием осложнений в анамнезе, высокой значимостью для пациентов данной категории некоторых побочных эффектов антигипертензивной терапии [15,16]. С другой стороны, пациенты пожилого и особенно

старческого возраста также могут иметь сниженную приверженность ввиду развития изменения личности [17].

При анализе комплекса факторов приверженности к антигипертензивной фармакотерапии, представляющихся нам наиболее значимыми, были получены данные о наличии зависимостей приверженности от каждого из факторов. В частности, значимые различия были выявлены между пациентами различных возрастных групп. Наиболее высокие показатели приверженности были выявлены у лиц пожилого возраста. Это, в частности, может быть связано с преобладанием у них артериальной гипертензии II и особенно III степени. Однако следует указать на наличие независимого значимого вклада возрастного фактора в дисперсию показателя приверженности.

Уровень подъема АД играл решающую роль в формировании приверженности в целом по всей группе обследованных. Его вклад в дисперсию показателя составил 52,87%.

Наличие осложнений артериальной гипертензии обычно повышает приверженность [18]. В то же время, данная особенность вовсе не обязательна для пациентов, перенесших инсульт [19]. Кроме того, применение большого количества медикаментозных препаратов различных классов для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов этой категории может «маскировать» особую значимость антигипертензивной терапии. Т.е. больные могут принимать взамен антигипертензивных средств препараты с недоказанной эффективностью, мотивируя это отсутствием известных побочных эффектов и большим объемом общей медикаментозной терапии.

Сопутствующие заболевания – ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет могут оказывать влияние аналогично осложнениям – как позитивное, повышающее приверженность, так и негативное, ограничивающее ее ввиду кажущейся полипрагмазии.

В нашем исследовании наличие основных заболеваний, сопутствующих артериальной гипертензии – ИБС и СД – также вносило определенный вклад в формирование

приверженности к терапии, однако он был в целом по всему контингенту невелик (9,51%), также как наличия сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе (9,23%). В то же время, прослеживалось наличие значимых различий по частоте полной приверженности между подгруппами, выделенными в зависимости от данных факторов.

Экономические аспекты лечения АГ также считаются весьма важным фактором приверженности [20]. В нашей стране далеко не во всех случаях снабжение пациентов лекарствами осуществляется в рамках ГОБМП. Бесплатное обеспечение осуществляется только препаратами отдельных групп, что не всегда является наиболее эффективным и безопасным с клинической точки зрения. Поэтому стоимость схем лекарственной терапии может играть важную роль в снижении приверженности.

Нами определено, что низкий экономический статус обследованных являлся существенным предиктором уменьшения приверженности к медикаментозной терапии, несмотря на наличие возможности получения бесплатных антигипертензивных препаратов в рамках ГОБМП. В то же время, вклад данного фактора в дисперсию показателя приверженности по общему контингенту был минимальным (3,44%), хотя оказывался гораздо более высоким в подгруппах, выделенных в зависимости от формы и степени повышения АД.

В ранее проведенных исследованиях было выявлено, что зачастую назначенные антигипертензивные препараты заменяются самими больными более дешевыми генериками либо средствами других фармакологических классов [21]. Негативным моментом может служить и то, что в рамках казахстанской национальной системы здравоохранения предоставление в рамках ГОБМП препаратов зависит от их закупок и нестабильно.

Следующим важным аспектом является класс медикаментозного препарата. Утверждают, что применение ИАПФ дает несколько большую приверженность, чем монотерапия АГП других классов, таких как антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы [22]. Однако в нашем исследовании была

выявлена обратная картина, характеризующаяся более низким уровнем приверженности к терапии ИАПФ.

Наибольший интерес в исследовании представляло влияние варианта медикаментозной терапии на уровень приверженности к ней. Было выявлено, что наличие полной приверженности в большем числе случаев характерно для применения фиксированных комбинаций препаратов, а также β -АБ и АК. В то же время, вариант медикаментозной фармакотерапии не оказывал практически никакого влияния на приверженность у больных артериальной гипертензией I степени. В целом по всему контингенту обследованных этот фактор обуславливал лишь 6,85% дисперсии показателя приверженности, и находился на предпоследнем месте. Существенно более значимым он оказался у пациентов с артериальной гипертензией II, III степени и ИСАГ.

Утверждается также, что приверженность к современным комбинированным препаратам более высока, чем к монотерапии и комбинациям из отдельных лекарственных форм. Естественно, сами препараты и их комбинации являются в этом случае не единственным фактором, определяющим степень приверженности, поскольку особенности показаний к их назначению характеризуют конкретные категории больных с другими факторами, влияющими на приверженность.

Заключение

Таким образом, ключевым фактором, влияющим на приверженность к антигипертензивной терапии, как и ожидалось, оказалась степень повышения АД. Относительно небольшое влияние ряда медицинских факторов и экономического статуса пациентов, вероятно, объясняется разнонаправленностью действия одних и тех же факторов в разных контингентах одной и той же популяции, что требует дополнительного анализа.

Исследованный регулируемый фактор – вариант медикаментозной терапии – в наибольшей степени оказывал свое влияние на приверженность к ней при степенях подъема АД, требующих обязательной

фармакотерапии. Лучшие результаты были получены при применении фиксированных комбинаций препаратов, что еще раз свидетельствует о немалой роли удобства приема в плане формирования приверженности, превышающей по значимости экономические факторы.

Финансирование: Работа осуществлялась без привлечения стороннего финансирования.

Конфликт интересов авторов с третьими сторонами отсутствует.

Вклад авторов:

Тулеутаева Р.Е. – руководитель исследования, разработка направления и основных подходов исследования, научная интерпретация данных

Мусина А.Е. – исследователь, непосредственный набор данных, статистический анализ, участие в научной интерпретации данных, написание статьи.

Литература:

1. *Abegaz T.M., Shehab A., Gebreyohannes E.A., Bhagavathula A.S., Elnour A.A.* Noncompliance to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis // *Medicine* (Baltimore). 2017 Jan;96(4):e5641.
2. *Arshad A.R.* Frequency of Poor Compliance to Antihypertensive Treatment and an Analysis of Clinico-demographic Correlates // *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Dec;25(12):911-3.
3. *Baggarly S.A., Kemp R.J., Wang X., Magoun A.D.* Factors associated with medication compliance and persistence of treatment for hypertension in a Medicaid population // *Res Social Adm Pharm*. 2014 Nov-Dec;10(6):e99-112.
4. *Bautista L.E., Vera-Cala L.M., Colombo C., Smith P.* Symptoms of depression and anxiety and compliance to antihypertensive medication // *Am J Hypertens*. 2012 Apr;25(4):505-11.
5. *Calderón-Larrañaga A., Diaz E., Poblador-Plou B., Gimeno-Feliu L.A., Abad-Díez J.M., Prados-Torres A.* Non-compliance to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity // *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15;207:310-6.
6. *Cho S.J., Kim J.* Factors associated with noncompliance to antihypertensive medication // *Nurs Health Sci*. 2014 Dec;16(4):461-7.

7. Cooper L.A. A 41-year-old African American man with poorly controlled hypertension: review of patient and physician factors related to hypertension treatment compliance // JAMA. 2009 Mar 25;301(12):1260-72.
8. Doroszko A., Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Derkacz A. Resistant Hypertension // Adv Clin Exp Med. 2016 Jan-Feb;25(1):173-83.
9. Hsu C.I., Hsiao F.Y., Wu F.L., Shen L.J. Compliance and medication utilisation patterns of fixed-dose and free combination of angiotensin receptor blocker/thiazide diuretics among newly diagnosed hypertensive patients: a population-based cohort study // Int J Clin Pract. 2015 Jul;69(7):729-37.
10. Khanam M.A., Lindeboom W., Koehlmoos T.L., Alam D.S., Niessen L., Milton A.H. Hypertension: compliance to treatment in rural Bangladesh - findings from a population-based study // Glob Health Action. 2014 Oct 20;7:25028.
11. Lopatin Iu.M. How to increase the compliance to treatment of patients with arterial hypertension and dyslipidemia: focus on fixed combination of amlodipine and atorvastatin // Kardiologiya (Moscow). 2010;50(7):83-90.
12. Mazza A., Sacco A.P., Townsend D.M., Bregola G., Contatto E., Cappello I., Schiavon L., Ramazzina E., Rubello D. Cost-benefit effectiveness of angiotensin-II receptor blockers in patients with uncomplicated hypertension: A comparative analysis // Biomed Pharmacother. 2017 Apr 14;90:665-669.
13. Mollaoğlu M., Solmaz G., Mollaoğlu M. Compliance to therapy and quality of life in hypertensive patients // Acta Clin Croat. 2015 Dec;54(4):438-44.
14. Peacock E., Krousel-Wood M. Compliance to Antihypertensive Therapy // Med Clin North Am. 2017 Jan;101(1):229-245.
15. Ritchey M., Chang A., Powers C., Loustalot F., Schieb L., Ketcham M., Durthaler J., Hong Y. Vital Signs: Disparities in Antihypertensive Medication Noncompliance Among Medicare Part D Beneficiaries - United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016. Sep 16;65(36):967-76.
16. Sarkar T., Singh N.P. Epidemiology and Genetics of Hypertension // J Assoc Physicians India. 2015 Sep;63(9):61-98.
17. Sonawane Deshmukh K.B., Qian J., Garza K.B., Wright B.M., Zeng P., Ganduglia Cazaban C.M., Hansen R.A. Achieving Compliance After First-Line Antihypertensive Treatment: Should Fixed-Dose Combinations Receive Priority? // J Clin Hypertens (Greenwich). 2016 Sep;18(9):934-41.
18. Stiefelhagen P. First check compliance // MMW Fortschr Med. 2016 Jun 9; 158 (11) : 24.
19. Tedla Y.G., Bautista L.E. Factors associated with false-positive self-reported compliance to antihypertensive drugs // J Hum Hypertens. 2017 May;31(5):320-326.
20. Vrijens B., Antoniou S., Burnier M., de la Sierra A., Volpe M. Current Situation of Medication Compliance in Hypertension // Front Pharmacol. 2017 Mar 1;8:100.
21. Yassine M., Al-Hajje A., Awada S., Rachidi S., Zein S., Bawab W., Bou Zeid M., El Hajj M., Salameh P. Evaluation of medication compliance in Lebanese hypertensive patients // J Epidemiol Glob Health. 2016 Sep;6(3):157-67.

Контактная информация:

Мусина Айгерим Еркибулановна – ассистент кафедры Фармакологии и доказательной медицины Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, мкр. Энергетик 1-17

E-mail: musina_med@mail.ru

Телефон: +7 777 7916343

Получена: 2 сентября 2017 / Принята: 22 сентября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 618.33+618.291-07

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПЛАЗМЕННОГО БЕЛКА-A (PAPP-A) НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ РОСТА ПЛОДА

Анар С. Кыстаубаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

Гульяш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Меруерт Г. Шарипова¹,

Салтанат С. Кырыкбаева², <http://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Юлия М. Семенова³, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Ион Бологан⁴

Государственный Медицинский университет города Семей,

¹ Кафедра интернатуры по акушерству и гинекологии;

² Кафедра общественного здравоохранения;

³ Кафедра хирургических дисциплин;

г. Семей, Казахстан;

⁴ Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кафедра акушерства и гинекологии № 1, г. Кишинев, Молдова

Введение: Поиск методов, позволяющих прогнозировать нарушения роста плода, являются актуальными для современного акушерства. Ассоциированный с беременностью плазменный белок-A (PAPP-A), вырабатывается трофобластом и используется как один из предикторов хромосомных мутаций у плода. В последние годы изучается связь между снижением содержания PAPP-A в первом триместре беременности и последующим развитием ЗВУР. В Казахстане принятыми границами нормы PAPP-A является содержание МоМ в пределах 0,5-2,05.

Цель исследования: Выявить взаимосвязь между уровнем содержания PAPP-A в анализе первого пренатального биохимического скрининга и развитием ЗВУР плода.

Методы: Дизайн исследования – случай-контроль. Ход исследования одобрен этическим комитетом ГМУ г. Семей (протокол №4 от 14.10.2015 года). Критериями включения в исследование являлось наличие результатов первого пренатального скрининга. Основную группу составили 72 случая родов с синдромом ЗВУР. Контрольную группу составили 288 случаев родов без ЗВУР. Исходы в каждой группе оценивались в зависимости от уровня МоМ PAPP-A: ниже 0,5 или в пределах 0,5-2,05. При анализе результатов использованы описательные статистики, сравнение номинальных данных с представлением χ^2 Пирсона, рассчитано отношение шансов.

Результаты: В проведенном исследовании, беременность, осложненная ЗВУР, в 43 % случаев сопровождалась гипертензивными состояниями, в 25% случаев плацентарными нарушениями, в 3,5 раза чаще имели место угрожающие состояния плода. Перинатальная смертность в группе ЗВУР составила 11,1%, в контрольной группе 0,3%.

Отношение шансов развития ЗВУР при снижении уровня МоМ PAPP-A ниже 0,5 составило 5,46; 95% ДИ (2,80; 10,68), что означает, что шансы развития ЗВУР у беременных с МоМ PAPP-A ниже 0,5 в 5,46 раз выше, чем у беременных с нормальным показателем.

Обсуждение: В последние годы сочетание низкого уровня PAPP-A и развития нарушений роста плода изучается активно. В Казахстане до 90% беременных проходят тест в первом триместре беременности, следовательно его использование для прогнозирования ЗВУР не повлечет дополнительных затрат.

Заключение: Уровень МоМ PAPP-A, может быть использован как один из предикторов синдрома ЗВУР в сочетании с другими методами.

Ключевые слова: Задержка внутриутробного развития, PAPP-A, скрининг.

Summary

**THE INFLUENCE OF PREGNANCY-ASSOCIATED
PLASMA PROTEIN A (PAPP-A)
ON INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION****Anar S. Kystaubayeva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>**Gulyash A. Tanysheva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>**Meryert G. Sharypova**¹,**Saltanat. S. Kyrykbaeva**², <http://orcid.org/0000-0001-6151-6025>**Yuliya M. Semenova**³, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Ion Bologan**⁴

Semey State Medical University,

¹ Department of internship in obstetrics and gynecology;² Department of Public Health;³ Department of surgical diseases;

Semey, Kazakhstan;

⁴ State University of Medicine and Pharmacy named after N. Testemitanu,

Department of obstetrics and gynecology Nr 1,

Chisinau, Moldova.

Introduction: the search of methods enabling to predict fetal growth impairment is an important issue for modern obstetrics. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is considered to be one of the predictors of fetal chromosomal mutations. The associations between reduced PAPP-A levels in first pregnancy trimester and the development of intrauterine growth restriction (IUGR) is being extensively studied over the last years. The current normal range of PAPP-A in Kazakhstan is considered to be 0,5-2,05.

Aim: to study the associations between PAPP-A levels in first pregnancy trimester and the development of IUGR.

Methods: this was the case-control study. The study group comprised 72 cases with IGR. The control group comprised 288 cases without IUGR. To study outcomes, the PAPP-A levels were dichotomized as below 0,5 and within 0,5-2,05 range. The data analysis included descriptive statistics, comparison of nominal data with Pearson's chi-square and odds ratio.

Results: the pregnancy associated with IGR was combined with hypertension in 43% of cases, placental impairment in 25% of cases, and was 3,5 times more likely to threaten the fetus state. The perinatal mortality in study group was equal to 11.1%, and in the control group it composed 0,3%.

The odds ratio to have IGR was 5,46 (95% CI 2.80; 10.68) for women with PAPP-A level below 0,5, which means that for this category of pregnant women the chance to develop intrauterine growth retardation was 5,46 times higher than for women with normal PAPP-A range.

Discussion: the associations between PAPP-A levels and IGR are being extensively studied over the last years. Currently around 90% of pregnant women have this test in first pregnancy trimester, which means that its implementation to predict the development of IGR will cause no additional costs.

Conclusions: PAPP-A levels may be used as the predictors of IGR, along with other methods.

Keywords: *intrauterine growth restriction, PAPP-A, screening.*

Түйіндеме

ЖҮКТІЛІККЕ БАЙЛАНЫСТЫ ПЛАЗМАЛЫҚ А - АҚУЫЗЫ (PAPP-A) МӨЛШЕРІНІҢ ҰРЫҚТЫҢ ДАМУ БҰЗЫЛЫСТАРЫНА ӘСЕРІ

Анар С. Кыстаубаева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

Гульяш А. Танышева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Меруерт Г. Шарипова ¹,

Салтанат С. Кырыкбаева ², <http://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Юлия М. Семенова ³, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Ион Бологан ⁴

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,

¹ Акушерия және гинекология бойынша интернатура кафедрасы,

² Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы

³ Хирургиялық аурулар кафедрасы

Семей қаласы, Қазақстан

⁴Н. Тестемицану атындағы Медицина және Фармация мемлекеттік университеті,

№1 акушерия және гинекология кафедрасы, Кишинев қаласы, Молдова

Кіріспе: Ұрықтың даму қауіпін болжайтын тәсілдерді іздестіру, заманауи акушерліктің өзекті сұрақтарының бірі болып табылады. Жүктілік кезінде трофобластпен өндірілетін плазмалық А-ақуызы (PAPP-A), ұрықтың хромосомдық мутацияларын анықтау предикторы түрінде кеңінен қолданылады. Соңғы жылдары жүктіліктің I ұшайлығында PAPP-A мөлшерінің төмендеуі және артынын ұрықтың жатыршілік дамуының тежелуі (ҰЖІДТ) арасындағы байланыс зерттелуде. Қазақстанда PAPP-A-ның белгіленген шекарасында МоМ мөлшері 0,5-2,05-ке тең.

Зерттеу мақсаты: Жүктіліктің I ұшайлығында тапсырылатын биохимиялық скринингтегі PAPP-A мөлшері мен ҰЖІДТ дамуының бір бірімен байланысын анықтау.

Әдістері: «Жағдай - бақылау» зерттеуі жүргізілді. Зерттеу барысы Семей қалалық ММУ-нің этикалық комитетімен мақұлданған (№ 4 хаттама, 14.10.2015 ж).

Зерттеуге қосу критериясы: Жүктіліктің I ұшайлығында жүргізілген пренатальды скрининг нәтижесі болуы. Негізгі топта ҰЖІДТ синдромымен аяқталған 72 босану. Тексеру тобында ҰЖІДТ синдромы болмаған 288 босану. Әр бір топтың нәтижесі МоМ PAPP-A мөлшеріне сәйкес бағаланған, ол 0,5-тен төмен немесе 0,5-2,05-ке тең. Нәтижелерді талдау кезінде сипаттама статистикасы қолданылған, онда χ^2 Пирсон ұсынған номинальды деректермен мүмкіндік қатынасы саналған.

Нәтижелер: осы зерттеуде ҰЖІДТ синдромымен асқынған жүктіліктердің 43% гипертензивті жағдайлармен, 25% жағдайда плацентарлы бұзылыстармен қатар болған және ұрықтың қауіпті жағдайлары 3,5 рет жиі кездескені айқындалды. ҰЖІДТ синдромы бар топта перинатальды өлім жиілігі 11,1%-ды құраған, ал тексеру тобында ол көрсеткіш 0,3%-ға тең. МоМ PAPP-A 0,5-тен төмен болған жағдайда, ҰЖІДТ синдромы дамуы бойынша мүмкіндік қатынасы 5,46 болады; 95% СИ (2,80; 10,68), ол жүкті әйелде МоМ PAPP-A мөлшері 0,5-тен төмен болса, онда қалыпты мөлшердегі жүкті әйелдерге қарағанда 5,46 ретке жоғары екенін білдіреді.

Талқылау: Соңғы жылдары PAPP-A-ның мөлшерінің төмендеуі мен ұрықтың дамуының бұзылыстарының қосарланып кездесуі белсенді зерттелуде. Қазақстанда жүкті әйелдердің 90%-на дейін I ұшайлықта тестілеуден өтеді, сондықтан мұнда ҰЖІДТ синдромын болжау қосымша қаражатты қажет етпейді.

Қорытынды: Жүктілік кезінде МоМ PAPP-A мөлшерін анықтау, басқа да тәсілдермен бірге ҰЖІДТ синдромының предикторы ретінде қолданылуына болады.

Маңызды сөздер: Ұрықтың жатыршілік дамуының тежелуі, PAPP-A, скрининг.

Библиографическая ссылка:

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Ион Бологан Влияние уровня содержания ассоциированного с беременностью плазменного белка - А (PAPP-A) на развитие нарушений роста плода // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 55-66.

Kystaubayeva A.S., Tanysheva G.A., Sharypova M.G., Kyrykbaeva S.S., Semenova Yu.M., Ion Bologan The influence of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) on intrauterine growth restriction. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 55-66.

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Ион Бологан Жүктілікке байланысты плазмалық А - ақуызы (PAPP-A) мөлшерінің ұрықтың даму бұзылыстарына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 55-66.

Введение

Прогнозирование и ранняя диагностика нарушений роста плода является важным этапом антенатального наблюдения. Несмотря на стремительный прогресс биомедицинских технологий, в настоящее время, не существует достоверных, высокочувствительных, малоинвазивных и недорогих скрининговых тестов для диагностики малого к гестационному сроку плода (МГВП) и задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода [13]. До сегодняшнего дня не совсем ясен патогенез развития нарушений роста плода, что осложняет поиск методов точной диагностики и патогенетически обоснованного лечения. Известно, что сердечно-сосудистая дезадаптация сопровождается нарушением инвазии спиральных артерий в трофобласт, что приводит к снижению фетоплацентарного кровотока и дисфункции плаценты [12], [13]. Сложность управления нарушениями в фетоплацентарной системе обусловлена тем, что в отличие от других сосудистых бассейнов она не подлежит вегетативной регуляции. Сосудистое сопротивление в плацентарном кровотоке регулируют гуморальные медиаторы, синтезирующиеся эндотелием самого плацентарного комплекса [12]. При развитии ЗВУР происходит дисбаланс вазоактивных медиаторов, что приводит к вазоконстрикции и остановке или развитию реверсного диастолического кровотока в артериях пуповины [12]. Морфологическое исследование плацентарного комплекса детей с ЗВУР демонстрирует наличие патологии ангиогенеза, аномально тонких и вытянутых терминальных ворсин хориона с неразвитым ветвлением [12], сокращение объема интервиллезного пространства, отсутствие

паренхимы и нескольких ворсин хориона [7]. Известно, что преэклампсия, задержка внутриутробного роста плода, перинатальные потери и преждевременные роды, которые происходят до 32-й недели беременности, очень тесно связаны с патологией плаценты [8].

Ассоциированный с беременностью плазменный белок-а (PAPP-A) относится к цинк-зависимым металлопротеазам [13], [15]. Вырабатывается синцитиотрофобластом и экстраворсинным цитотрофобластом на протяжении всей беременности [15]. Концентрация его в сыворотке крови беременных женщин определяется начиная с 28-го дня беременности, резко возрастает в течение первого триместра и постоянно повышается до конца беременности [15], [6]. Низкий уровень содержания PAPP-A при нормальном кариотипе плода является независимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов беременности, в том числе преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, нарушений роста плода, преэклампсии и других состояний [12], [15], [5], [14], [4], [11]. Сочетание с увеличенными значениями толщины воротникового пространства, вероятно указывает на пороки развития плода и наличие генетических синдромов [11]. При этом сочетание снижения МоМ PAPP-A ниже 0,4 в сочетании с снижением роста плода ниже 10 перцентилля повышает риск рождения ребенка с МГВП в 6 раз [8].

При трактовке анализа учитывается не истинное значение PAPP-A, а его скорректированное по медиане значение или МоМ. Пороговые значения МоМ PAPP-A, являющиеся критическими, различны в

работах разных исследователей. Встречаются указания на показатели допустимой нижней границы МоМ PAPP-A от 0,3 [8], 0,4 [3] до 0,7 [10] у разных авторов.

В Казахстане, как и во многих других странах, PAPP-A используется в качестве одного из биохимических маркеров хромосомных аномалий, при первом пренатальном скрининге или «двойном тесте». Забор крови проводится в сроках гестации от 10 недель до 14 недель [2]. При этом норма содержания PAPP-A определена как МоМ 0,5-2,05. Данный анализ используется в качестве предиктора генетических синдромов и анеуплоидий, поэтому диагностическое значение имеет отношение между МоМ PAPP-A и МоМ хорионического гонадотропина (ХГЧ). Дополнительным диагностическим маркером является УЗИ показатель толщины воротникового пространства (ТВП). В качестве предиктора нарушений роста плода маркер не используется.

Цель исследования: Выявить взаимосвязь между уровнем содержания PAPP-A в анализе первого пренатального биохимического скрининга и развитием ЗВУР плода.

Материалы и методы: Дизайн исследования – случай контроль [1].

В качестве материалов исследования мы использовали статистическую документацию родильных стационаров города Семей за 2015 год, ф. № 096/у «История родов», результаты первого биохимического скрининга по PAPP-A.

Расчет основной и контрольной выборок мы провели исходя из генеральной совокупности, за которую приняли все случаи живорождения в г. Семей за 2015 год – а именно 6007 случаев. При расчете выборки, мы использовали пакет программ EpiInfo 6 версии [1].

Уровень статистической значимости задан в принятом для медицинских исследований диапазоне и составил $p=0,05$. Мощность исследования задана на уровне 80%. Ориентировочная доля случаев в контрольной группе задана как 10%, так как в среднем общая распространенность синдрома ЗВУР в популяции по данным литературы составляет до 10% от всех случаев родов. Для увеличения мощности исследования

соотношение «контролей» и случаев было рассчитано как 4:1 [1].

При расчете выборок мы получили следующие цифры предполагаемого количества участников в группах: для основной группы с наличием синдрома ЗВУР – 64 случая, для группы контролей – 256 случаев.

По статистической отчетности родильных домов г. Семей за 2015 год количество случаев детей с синдромом ЗВУР всего составило 84, из которых результаты первого скрининга имели 72 человека. Учитывая незначительное отклонение от требуемого количества пациентов, все они были включены в основную группу. Контрольную группу составили новорожденные, рожденные в срок от одноплодной беременности в родильных домах г. Семей за период с января по декабрь 2015 года включительно, с наличием результатов первого пренатального скрининга. Соотношение случаев и контролей мы оставили прежним 1:4, соответственно контрольную группу составили 288 случаев родов.

Статистическая обработка данных проведена в пакете прикладных программ SPSS, 20 версии, EpiInfo, 6 версии. Для определения состава выборок применены описательные статистики, проведено сравнение номинальных данных с представлением χ^2 Пирсона. Для определения взаимосвязи между содержанием PAPP-A и развитием ЗВУР в последующем, рассчитано отношение шансов. Все данные были проверены на подчинение закону нормального распределения. В тех данных, где распределение не отличалось от нормального, среднее (M) представлено с указанием 95% доверительного интервала. При отклонении распределения данных от нормального распределения, среднее представлено медианой (Me), с указанием межквартильного интервала.

Результаты:

Возраст женщин в основной группе в среднем составил 28,38 лет, 95%ДИ (26,97; 29,80), что на 1,53 лет больше, чем у женщин контрольной группы $Me=26,85$ ($Q1=23,27$; $Q3=31,62$). По росту и весу беременные обеих групп сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1.

Антропометрические характеристики беременных и новорожденных в основной и контрольной группах.

| группа | ЗВУР (n=72) | | Контрольная (n=288) | |
|-------------------------|---------------------------------|--------|----------------------------------|-------|
| | M (Me) | SD | M (Me) | SD |
| Возраст, лет | 28,38 95%ДИ (26,97; 29,80) | 6,024 | 26,85 (Q1=23,27;Q3=31,62) | 5,37 |
| Рост, см | 160,56 95%ДИ (159,04;162,07) | 6,44 | 160,0 (Q1=156,0;Q3=165,0) | 6,47 |
| Вес, кг | 58 (Q1=50,0;Q3=73,75) | 14,59 | 57,35 (Q1=52,0;Q3=67,9) | 12,8 |
| Вес новорожденного, кг | 2090,0 (Q1=1420,0;Q3=2300,0) | 634,17 | 3500,0 (Q1=3200,0; Q3=3880,0) | 471,2 |
| Рост новорожденного, см | 45 (Q1=38,5;Q3=47,5) | 6,24 | 53 (Q1=51,0;Q3=54,0) | 2,33 |

В обеих группах беременные казахской национальности составили большинство – более 70%: в основной группе – 75% (54 из 72), в контрольной – 78,1% (225 из 288). Количество жительниц города превалировало над количеством жительниц сельской местности в основной группе - 70,8% (51 из 72) в контрольной - 83% (239 из 288). В целом, по основным социальным характеристикам группы также сопоставимы (таблица 2).

Основные сведения по паритету беременных так же отражены в таблице 2. В группе с ЗВУР количество первородящих женщин составило 54,2% (n = 39), в контрольной группе 45,1% (n = 130). В группе ЗВУР четыре и более беременности имели 18% (13 из 72) беременных, из них 4-ая – у 46,2% (6 из 13), 5-ая у 30,8% (4 из 13), 6-ая у 23,1% (3 из 13).

В контрольной группе четыре и более беременностей имели 23,6% (68 из 288) беременных, из них 4-я – у 52,9% (36 из 68), 5-ая – у 26,5% (18 из 68), 6-ая – у 10,3% (7 из 68), 7-ая – у 5,9% (4 из 68), 8-ая – у 2,9% (2 из 68), 11-ая у 1,5% (1 из 68) женщин.

Доля новорожденных мужского пола в группе ЗВУР на 13,8 % больше ($\chi^2=5,96$; $p=0,01$) чем новорожденных женского пола и составила 56,9% (41 из 72) и 43,1% (31 из 72) соответственно. В контрольной группе доля младенцев мужского пола составила – 41% (118 из 288), женского пола – 59% (170 из 288).

Анализ осложнений беременности в обеих группах (рисунок 1) показал более высокие показатели всех осложнений в группе ЗВУР по

сравнению с контрольной. Гипертензивные состояния, то есть преэклампсия (ПЭК), гестационная гипертензия (ГГ) и хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) чаще осложняют течение беременности в группе ЗВУР ($\chi^2=43,51$; $p=0,001$). Их частота составила 43,1 % (n = 31), при этом 55,8 % (18 из 31) из которых составляет преэклампсия тяжелой степени. В группе контролей частота развития гипертензивных состояний составила 8,3 % (24 из 288), случаев преэклампсии тяжелой степени зарегистрировано не было. Вторым по частоте встречаемости состоянием является плацентарная недостаточность (ПН). Она зарегистрирована у 25 % (18 из 72) беременных в группе ЗВУР, что в 3,4 раза выше ($\chi^2= 18,7$; $p=0,001$), чем у беременных из группы контроля 7,3% (21 из 288). При этом частота нарушений в маточно-плацентарном кровотоке второй степени (сохранен конечно-диастолический кровоток) в основной группе составила 12,5% (9 из 72), третьей степени (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) – 2,8% (2 из 72), в контрольной группе нарушения второй степени составили 1 % (3 из 288), нарушений третьей степени зарегистрировано не было.

Маловодие, тесно связано с нарастающими плацентарными нарушениями и является одним из подтверждающих признаков развития ЗВУР у плода. В нашем исследовании маловодие зарегистрировано у 11,1% (8 из 72) беременных с ЗВУР и всего в 0,7% (2 из 288) случаев в основной группе. Так

же угрожающие состояния плода (УСП) во время беременности и родов в группе ЗВУР развивались в 3,5 раза чаще чем в контрольной. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)

отмечена только в группе ЗВУР. Перинатальная смертность (ПС) в основной группе составила 11,1% (8 из 72) по сравнению с 0,3% (1 из 288) в контрольной группе.

Таблица 2.

Социальные и акушерские характеристики беременных в основной и контрольной группах.

| | | ЗВУР | | Контрольная | |
|---|----------------|------|------|-------------|------|
| | | n | % | n | % |
| Национальность | Казашки | 54 | 75 | 225 | 78,1 |
| | Русские | 13 | 18,1 | 48 | 16,7 |
| | Другие | 5 | 6,9 | 15 | 5,2 |
| Место проживания | Город | 51 | 70,8 | 239 | 83,0 |
| | Село | 21 | 29,2 | 49 | 17 |
| Образование | Высшее | 34 | 47,2 | 126 | 43,8 |
| | Среднее | 3 | 4,2 | 22 | 7,6 |
| | Студенты | 33 | 45,8 | 123 | 42,7 |
| | Нет сведений | 2 | 2,8 | 17 | 5,9 |
| Работа | Есть | 40 | 55,6 | 180 | 62,5 |
| | Нет | 31 | 43,0 | 101 | 35,1 |
| | Нет сведений | 1 | 1,4 | 7 | 2,4 |
| Семейное положение | В браке | 58 | 80,6 | 251 | 87,2 |
| | Одинокие | 14 | 19,4 | 37 | 12,8 |
| Паритет | | | | | |
| Беременность *min - 1; max - 6; **min - 1; max - 11; | Первая | 30 | 41,7 | 93 | 32,3 |
| | Вторая | 18 | 25,0 | 80 | 27,8 |
| | Третья | 11 | 15,3 | 47 | 16,3 |
| | Четыре и более | 13 | 18,0 | 68 | 23,6 |
| Роды *min - 1; max - 4; **min - 1; max - 6; | Первые | 39 | 54,2 | 130 | 45,1 |
| | Вторые | 22 | 30,6 | 102 | 35,4 |
| | Третьи | 10 | 13,9 | 42 | 14,6 |
| | Четыре и более | 1 | 1,4 | 14 | 4,9 |
| Аборты *min - 0; max - 5; **min - 0; max - 7; | нет | 54 | 75,0 | 207 | 71,9 |
| | 1 | 13 | 18,1 | 47 | 16,3 |
| | 2 и более | 5 | 7,0 | 34 | 11,8 |
| Пол ребенка | мальчик | 41 | 56,9 | 118 | 41,0 |
| | девочка | 31 | 43,1 | 170 | 59,0 |

*- группа ЗВУР

** - группа контрольная

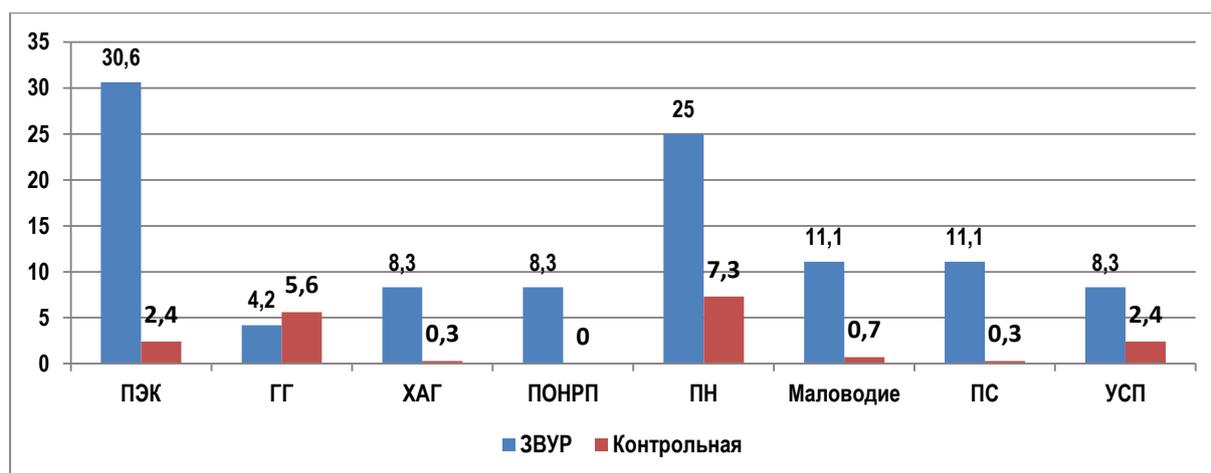


Рисунок 1 Осложнения беременности в основной и контрольной группах (%).

В группе ЗВУР, беременные с содержанием МоМ PAPP-A от 0-0,49 составили более трети

количества всех женщин, в группе контролей менее 10% (рисунок 2)

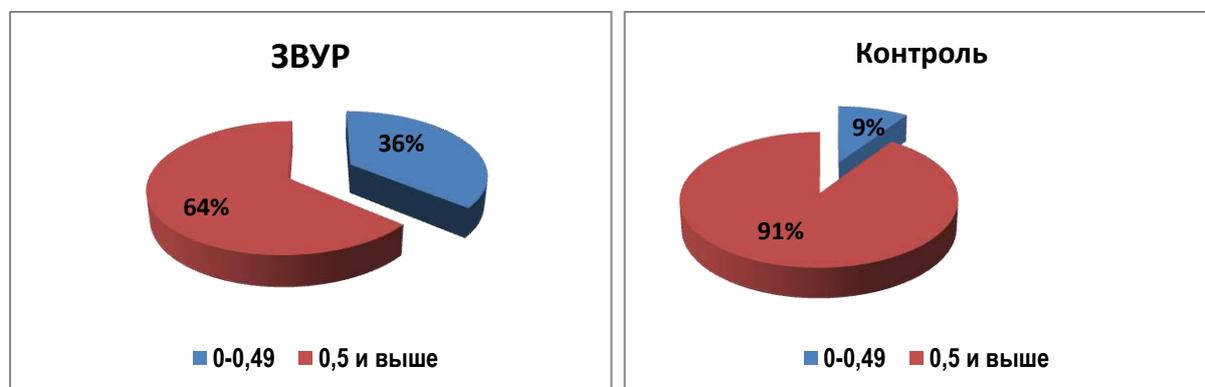


Рисунок 2. Количество беременных в группах в зависимости от содержания МоМ PAPP-A.

В нашем исследовании преждевременные роды в группе ЗВУР встречаются чаще чем контрольной группе ($\chi^2=213,66$; $p=0,001$). По срокам родоразрешения в группах было следующее распределение: в группе ЗВУР 70,8 % (51 из 72) родов представлены преждевременными родами, 66,6 % (34 из 51) из них произошли в сроках до 34 недель, т.е.

до достижения зрелости легкого плода (таблица 3).

В группе контролей нет случаев родоразрешения до 34 недель. Количество случаев преждевременных родов составило 1,7% (5 из 288), все остальные роды произошли в доношенном сроке.

Таблица 3.

Распределение по срокам родоразрешения.

| Сроки родоразрешения | ЗВУР | | | Контроль | | |
|------------------------------|--------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|--------------------|
| | В общем | 0-0,49 (n=26) | 0,5 и выше (n=46) | В общем | 0-0,49 (n=27) | 0,5 и выше (n=261) |
| 22 недели - 27 недель 6 дней | 12,5% (n=9) | 11,5% (n=3) | 13,0% (n=6) | 0 | 0 | 0 |
| 28 недель - 33 недель 6 дней | 34,7% (n=25) | 34,6% (n=9) | 34,8% (n=16) | 0 | 0 | 0 |
| 34 недели - 36 недель 6 дней | 23,6% (n=17) | 15,4% (n=4) | 28,3% (n=13) | 1,7% (n=5) | 7,4% (n=2) | 1,1% (n=3) |
| 37 недель и выше | 29,2% (n=21) | 38,5% (n=10) | 23,9% (n=11) | 98,3% (n=283) | 92,6% (n=25) | 98,9% (n=258) |

Для определения взаимосвязи между уровнем содержания в сыворотке крови беременной МоМ PAPP-A и развитием синдрома ЗВУР при последующем течении беременности, мы рассчитали шансы и их

отношение [1]. В таблице 4 отражено фактическое количество беременных имеющих или не имеющих снижение МоМ PAPP-A ниже 0,5 в обеих группах.

Таблица 4.

Количество беременных с наличием и отсутствием «фактора риска».

| | | Исход | | |
|--------------------------------|---------------|-------------|--------------|----------------------|
| | | ЗВУР | Контроли | Всего |
| Фактор риска МоМ PAPP-A 0-0,49 | Действовал | A 26 | B 46 | A + B 72 |
| | Не действовал | C 27 | D 261 | C + D 288 |
| | Всего | A + C 53 | B + D 307 | A + B + C + D 360 |

Расчет отношения шансов проведен в программе EpiInfo, 6 версии (рисунок 3). Результаты расчетов показали наличие связи между уровнем содержания МоМ PAPP-A в сыворотке беременных женщин в первом триместре беременности и развитием синдрома ЗВУР в последующем на уровне

$\chi^2=32,8$; $p=0,001$. При этом отношение шансов развития ЗВУР при снижении уровня МоМ PAPP-A ниже 0,5 = 5,46 95% ДИ (2,80; 10,68), что означает, что шансы развития ЗВУР у беременных с МоМ PAPP-A на уровне 0-0,49, в 5,46 раз выше, чем у беременных с нормальным показателем МоМ PAPP-A.

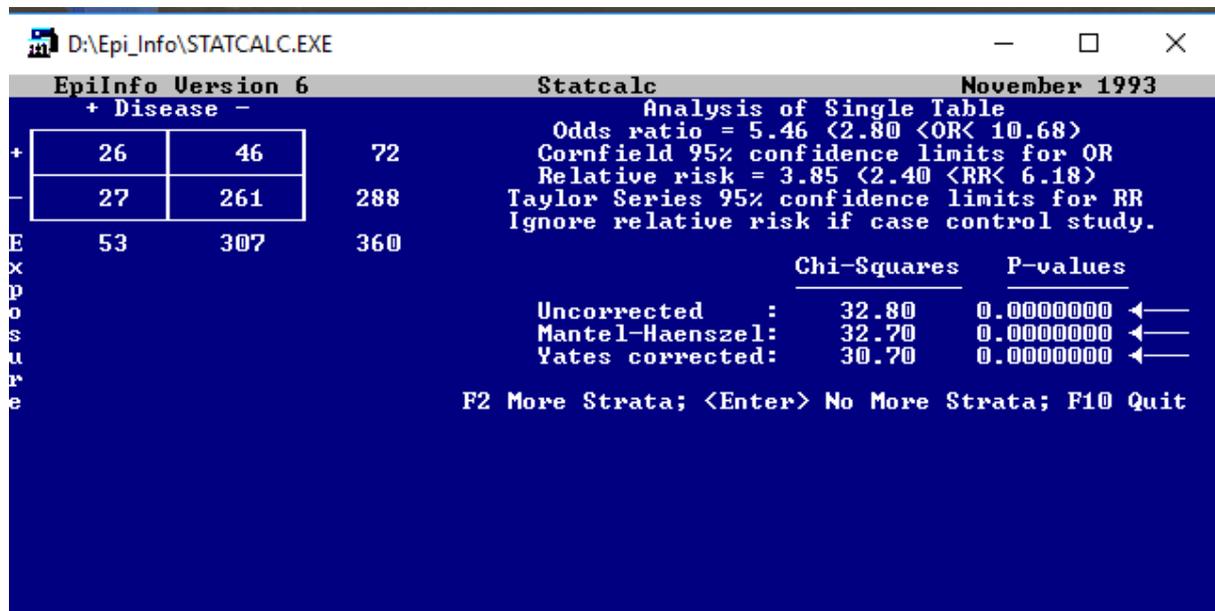


Рисунок 3. Расчет отношения шансов в группах.

Обсуждение: Диагностика нарушений роста плода является одним из актуальных вопросов антенатального наблюдения.

У внутриутробного ребенка или новорожденного с синдромом ЗВУР исход зависит от промежутка времени от диагностики состояния до момента родоразрешения: чем быстрее от диагностики

задержки внутриутробного роста произошли роды, тем благоприятней прогноз [9]. При этом, диагностические мероприятия как правило затягиваются во времени, так как постановка диагноза требует наблюдения во времени, проведения повторных диагностических тестов, их анализ.

При планировании нашего исследования, мы задались вопросом, возможно ли использовать результаты анализов первого биохимического скрининга, а именно PAPP-A, как предиктор развития ЗВУР? Ведь исследование взаимосвязи между снижением уровня PAPP-A и последующим развитием нарушения роста плода изучается авторами во многих странах на протяжении последнего десятилетия.

Пренатальный биохимический скрининг прочно внедрен в рамки антенатального ухода в Казахстане. Основной его целью является выявление группы риска по развитию хромосомных аномалий у плода. Скрининг состоит из двух этапов: «двойного» теста, включающего в себя анализ на уровень содержания β -субъединицы ХГЧ и PAPP-A; «тройного» теста, включающего в себя определение уровня β -субъединицы ХГЧ, альфафетопротеина (АФП) и свободного эстриола. Исследование для женщин является бесплатным и подразумевает, что все беременные женщины, прошедшие диспансеризацию в первом триместре беременности, должны быть обследованы в рамках скрининга. По данным генетической лаборатории Перинатального Центра г. Семей, в 2015 году было проведено 14266 пренатальных диагностических тестов, среди них «Двойной тест» - 7170 случаев, «Тройной тест» 7096 случаев. Учитывая, что по г. Семей случаев живорождения за 2015 год зарегистрировано 6007, перинатальная смертность составила 12,5‰ (<http://medinfo.kz/>), в среднем до 90% беременных проходят пренатальный скрининг.

Результаты расчетов в нашем исследовании показали, что существует взаимосвязь между низким уровнем МоМ PAPP-A и развитием ЗВУР в последующем, что совпадает с результатами исследований других авторов [8], [15], [5].

Выводы

Беременные женщины с содержанием МоМ PAPP-A в результатах первого биохимического пренатального скрининга на уровне 0-0,49 имеют шансы развития ЗВУР плода в 5,46 раз больше, чем беременные, у которых данный показатель находится в пределах нормы. Анализ применяется в качестве скринингового

метода, и результаты его могут быть использованы врачами практического здравоохранения как один из предикторов возможного развития нарушений роста плода в сочетании с другими методами, применяемыми при антенатальном уходе.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Кыстаубаева А.С., Шарипова М.Г. – постановка исследования, набор материалов.

Таньшева Г.А., Семенова Ю.М., Бологан И. – общее руководство, коррекция выводов.

Кыстаубаева А.С., Кырыкбаева С.С. – статистический анализ.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение, 2015. № 4. Р. 5–17.

2. Об утверждении Правил организации скрининга. Приказ № 704 Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2010 года. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1000006490> (Дата обращения: 31.07.2017).

3. Angelova M., Todorov I., Kovachev E. Early Prognostic Factors for the Progress of Preeclampsia - Our Experience in the Period 2010-2011 // Open access Maced. J. Med. Sci. ID Design Press, 2016. Vol. 4, № 3. P. 420–422.

4. Balci S. Predictive values of maternal serum PAPP-A level, uterine artery Doppler velocimetry, and fetal biometric measurements for poor pregnancy and poor neonatal outcomes in pregnant women // J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc. Turkish German Gynecological Association, 2016. Vol. 17, № 3. P. 143–149.

5. Bilagi A. et al. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study // Prenat. Diagn. 2017. Vol. 37, № 7. P. 705–711.

6. Chelchowska M. et al. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking // Arch. Med. Sci.

Termedia Publishing, 2016. Vol. 12, № 6. P. 1256–1262.

7. Jackson M.R. et al. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172, № 2 Pt 1. P. 518–525.

8. Kirkegaard I., Henriksen T.B., Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* John Wiley & Sons, Ltd., 2011. Vol. 37, № 3. P. 341–347.

9. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? // *J. Fetal Med.* Springer India, 2016. Vol. 3, № 3. P. 101–107.

10. Odibo A.O. et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction // *Placenta.* 2011. Vol. 32, № 4. P. 333–338.

11. Patil M., Panchanadikar T.M., Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome // *J. Obstet. Gynaecol. India.* Springer, 2014. Vol. 64, № 2. P. 116–119.

12. Su E.J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213, № 4. P. S123–S130.

13. Sung K.U. et al. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study // *Obstet. Gynecol. Sci.* Korean Society of Obstetrics and Gynecology, 2017. Vol. 60, № 2. P. 154–162.

14. Uysal G. et al. Is there any relationship between low PAPP-A levels and measures of umbilical vein and placental thickness during first trimester of pregnancy? // *North. Clin. Istanbul.* 2017. Vol. 4, № 1. P. 60–65.

15. Yu M. et al. Novel function of pregnancy-associated plasma protein A: promotes endometrium receptivity by up-regulating N-fucosylation // *Sci. Rep.* Nature Publishing Group,

2017. Vol. 7, № 1. P. 5315.

References:

1. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdravookhraneni [Case-control studies in health care]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and Health]. 2015. № 4. P. 5–17. [in Russian]

2. Ob utverzhdenii Pravil organizatsii skringinga. Prikaz № 704 Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 9 sentyabrya 2010 goda. [On approval of the Rules of the organization of screening. Order No. 704 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 9, 2010]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1000006490> (accessed: 31.07.2017). [in Russian]

3. Angelova M., Todorov I., Kovachev E. Early Prognostic Factors for the Progress of Preeclampsia - Our Experience in the Period 2010-2011. Open access Maced. *J. Med. Sci.* ID Design Press, 2016. Vol. 4, № 3. P. 420–422.

4. Balcı S. Predictive values of maternal serum PAPP-A level, uterine artery Doppler velocimetry, and fetal biometric measurements for poor pregnancy and poor neonatal outcomes in pregnant women. *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc. Turkish German Gynecological Association*, 2016. Vol. 17, № 3. P. 143–149.

5. Bilagi A. et al. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37, № 7. P. 705–711.

6. Chelchowska M. et al. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking. *Arch. Med. Sci. Termedia Publishing*, 2016. Vol. 12, № 6. P. 1256–1262.

7. Jackson M.R. et al. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172, № 2 Pt 1. P. 518–525.

8. Kirkegaard I., Henriksen T.B., Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* John Wiley & Sons, Ltd., 2011. Vol. 37, № 3. P. 341–

347.

9. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? *J. Fetal Med.* Springer India, 2016. Vol. 3, № 3. P. 101–107.

10. Odibo A.O. et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2011. Vol. 32, № 4. P. 333–338.

11. Patil M., Panchanadikar T.M., Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J. Obstet. Gynaecol. India.* Springer, 2014. Vol. 64, № 2. P. 116–119.

12. Su E.J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry.

Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213, № 4. P. S123–S130.

13. Sung K.U. et al. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* Korean Society of Obstetrics and Gynecology, 2017. Vol. 60, № 2. P. 154–162.

14. Uysal G. et al. Is there any relationship between low PAPP-A levels and measures of umbilical vein and placental thickness during first trimester of pregnancy? *North. Clin. Istanbul.* 2017. Vol. 4, № 1. P. 60–65.

15. Yu M. et al. Novel function of pregnancy-associated plasma protein A: promotes endometrium receptivity by up-regulating N-fucosylation. *Sci. Rep. Nature Publishing Group,* 2017. Vol. 7, № 1. P. 5315.

Контактная информация:

Кыстаубаева Анар Сериковна - докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000 г. Астана, ул. Кабанбай батыра 46 «б» - 244.

E-mail: serikovna_anar@mail.ru

Телефон: +77057954099, +77077954099

Received: 09 September 2017 / Accepted: 14 October 2017 / Published online: 31 October 2017

UDC 616-009.8

COMPARISON OF CLINICAL FEATURES OF PANIC DISORDER PATIENTS WITH AND WITHOUT FAMILY HISTORY OF PSYCHIATRIC DISORDERS

Ken Inoue¹, <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

Hisanobu Kaiya², <http://orcid.org/0000-0002-8701-5015>

Naomi Hara³, <http://orcid.org/0000-0002-3539-1107>

Yuji Okazaki⁴, <http://orcid.org/0000-0003-1308-0284>

¹ Health Service Center, Kochi University & Kochi Medical School, Kochi, Japan; previously, Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie, Japan;

² Warakukai Incorporated Medical Institution Nagoya Mental Clinic, Aichi, Japan;

³ Department of Child Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; previously, Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie, Japan;

⁴ Michinoo Hospital, Nagasaki, Japan; Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital, Tokyo, Japan; previously, Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie, Japan.

Abstract

Introduction: The large goal of this study elucidates the cause of panic disorder, and medical people carry out the fundamental treatment and prevention for the disorder.

Purpose: One aim of this study was to investigate the diagnosis of psychiatric disorders (including panic disorder) in first-degree relatives of panic disorder patients. Another aim of this study was to examine the age at the onset of the first panic attack and the number of symptoms at onset in panic disorder patients in order to better understand the influence of family history of psychiatric disorders (including panic disorder).

Design: This is cross-sectional study.

Materials and Methods: The subjects were patients with panic disorder (n=149) seen at Warakukai Incorporated Medical Institution Nagoya Mental Clinic. All patients met the criteria for the diagnosis of panic disorder (lifetime) based on the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), which was conducted in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR). Statistical analyses in this study were performed using one-way analysis of variance and multiple comparisons.

Results: Patients with panic disorder having a first-degree relative with panic disorder exhibited early onset of that disorder (mean difference: 6.64, <0.05), but the results suggest that having a family history of related psychiatric disorders other than panic disorder does not affect age at onset (mean difference: 0.11, >0.05). In addition, patients with panic disorder having a first-degree relative with the same disorder had a significantly greater number of symptoms during their first panic attack (mean difference: -1.90, <0.05), but results suggest that having a family history of related psychiatric disorders other than panic disorder does not affect the number of symptoms (mean difference: -0.84, >0.05).

Conclusion: These findings will help in the treatment of patients with panic disorder.

There are also several limitations to this study. In the future, we want to increase the number of samples and produce further reports.

Key words: first panic attack, age of onset, first-degree relative, family history.

Резюме

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ИСТОРИЕЙ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И БЕЗ НЕЕ

Кен Иное ¹, <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

Хисанобу Кайя ², <http://orcid.org/0000-0002-8701-5015>

Наоми Хара ³, <http://orcid.org/0000-0002-3539-1107>

Южи Оказаки ⁴, <http://orcid.org/0000-0003-1308-0284>

¹ Центр медицинского обслуживания, Кочинский университет и Кочинская медицинская школа, Кочи, Япония; ранее Кафедра психиатрии, Отдел неврологии, Высшая школа медицины, Университет Миэ, г. Миэ, Япония;

² Корпорация Варакукаи включающая Медицинский институт с психиатрической клиникой, г. Аичи, Япония;

³ Отдел детской нейропсихиатрии, Высшая медицинская школа, Токийский университет, Токио, Япония; ранее, отделение психиатрии, отделение нейронауки, Высшая медицинская школа, Университет Миэ, г. Миэ, Япония;

⁴ Госпиталь Мичину, Нагасаки, Япония; Токийский столичный госпиталь Мацудзава, г. Токио, Япония; ранее, отделение психиатрии, отделение неврологии, Высшая школа медицины, Университет Миэ, г. Миэ, Япония.

Введение. Паническое расстройство или эпизодическая пароксизмальная тревожность часто имеет хроническое течение и, как известно, часто протекает с различными другими психическими расстройствами. Поэтому, данное исследование посвящено объяснению причин панического расстройства, а также их лечения и профилактики.

Цель исследования - выявление психических расстройств (включая паническое расстройство) у близких родственников пациентов с паническим расстройством. А также исследовать возраст первой панической атаки и количество симптомов при ее наступлении у пациентов с паническим расстройством, чтобы лучше понять влияние семейной истории психических расстройств (включая паническое расстройство).

Материалы и методы: Дизайн: поперечный метод исследования. Субъектами были пациенты с паническим расстройством ($n = 149$), которые наблюдались в психиатрической клинике Корпорации Варакукаи включающей Медицинский институт. Все пациенты отвечали критериям диагноза панического расстройства (в течение жизни) на основе Мини Международного Нейропсихиатрического Интервью (MINI), которое проводилось в соответствии с «Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам», четвертое издание текстового пересмотра (DSM-IV-TR), Статистический анализ в этом исследовании проводился с использованием одностороннего дисперсионного анализа с множественными переменными.

Результаты: Пациенты с паническим расстройством, имевшие близких родственников с данной патологией, обнаружили раннее начало этого расстройства (средняя разница: 6,64, $<0,05$), но результаты показывают, что наличие семейной истории связанных с психическими расстройствами, отличающихся от панического расстройства, не влияют на возраст в начале (средняя разница: 0,11, $> 0,05$). Кроме того, у пациентов с паническим расстройством, имеющих близких родственников с тем же расстройством, во время первой панической атаки было значительно больше симптомов (средняя разница: - 1,90, $<0,05$), но результаты свидетельствуют о том, что наличие семейной истории связанной с психическим расстройством, кроме панического расстройства, не влияют на количество симптомов (средняя разница: - 0,84, $> 0,05$).

Вывод: эти результаты могут помочь при лечении пациентов с паническим расстройством.

К сожалению, в этом исследовании были некоторые ограничения. Поэтому, в будущем мы хотим увеличить количество исследуемых пациентов и подготовить дополнительные отчеты.

Ключевые слова: первая паническая атака, возраст манифестации, близкие родственники, семейный анамнез.

Түйіндеме

ЖАНҰЯ ТАРИХЫНДА ПСИХИКАЛЫҚ БҰЗЫЛЫСТАРЫ БАР ЖӘНЕ ЖОҚ ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ ҮРЕЙЛЕНУ БҰЗЫЛЫСТАРЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІН САЛЫСТЫРУ

Кен Иное ¹, <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

Хисанобу Кайя ², <http://orcid.org/0000-0002-8701-5015>

Наоми Хара ³, <http://orcid.org/0000-0002-3539-1107>

Южи Оказаки ⁴, <http://orcid.org/0000-0003-1308-0284>

¹ Кочин Медициналық қызмет көрсету орталығы, Кочин медициналық мектебі, Кочин, Жапония; бұрынғы психиатрия кафедрасы, неврология бөлімі, Медицинаның жоғарғы мектебі, Миэ университеті, Миэ, Жапония;

² Варакуай корпорациясының психикалық клиникалы Медициналық институты, Аичи, Жапония;

³ Балалар нейропсихиатрия бөлімі, Жоғарғы медицина мектебі, Токия университеті, Токио, Жапония; бұрын, психиатрия бөлімі, нейроғылым бөлімі, жоғарғы медициналық мектебі, Миэ университеті, Миэ, Жапония;

⁴ Мичину әскери ауруханасы, Нагасаки, Жапония; Токия астаналық Мацудзава әскери ауруханасы, Токио, Жапония; бұрын, психиатрия бөлімі, неврология бөлімі, Медицинаның жоғарғы мектебі, Миэ университеті, Миэ, Жапония;

Кіріспе. Үрейлену бұзылыстары немесе кішігірім пароксизмалды мазасыздану созылмалы ағымды болып келетін болғандықтан ол жиі басқа психикалық бұзылыстармен қатар жүретіні белгілі. Сондықтан осы зерттеу үрейлену бұзылыстары себептерін, емін, алдын-алу шараларын түсіндіруге арналған.

Мақсаты: Бұл зерттеудің мақсаттарының бірі үрейлену бұзылыстары бар науқастардың тустарында психикалық бұзылыстарға байланысты диагнозы бар жоқтығын анықтау (үрейлену бұзылыстарын қоса есептегенде). Зерттеудің тағы бір мақсаты үрейлену бұзылыстары бар науқастарда үрейлену шабуылының алғашқы пайда болу жасын және басталған кездегі белгілер санын зерттеу арқылы жанұя тарихында психикалық бұзылыстардың (үрейлену бұзылыстарын қоса есептегенде) әсерін зерттеу.

Материалдар және әдістері: Дизайн: зерттеудің көлденең әдісі. Зерттеу субъектісі болып Варакуай корпорациясының Медициналық институтының психикалық клиникасында бақылауда болған үрейлі бұзылыстары бар науқастар алынды ($n = 149$). Барлық науқастар «Психикалық бұзылыстар бойынша диагностикалық және статистикалық нұсқаулықтың» (DSM-IV-TR) төртінші қаралым, басылымы негізіне сәйкес өткізілген Кіші Халықаралық Нейропсихиатриялық сұхбат аясында барлық науқастар үрейлік бұзылыстар диагнозының критерііне сай болды. Осы зерттеуде статистикалық анализ біржақты көп үзілісті дисперстік анализді қолдану арқылы жүргізілді.

Нәтижесі: Үрейлі бұзылыстары науқастанған жақын туысқаны бар науқастарда осы патологиялық бұзылыстар ерте басталатыны байқалады. (орташа айырмасы: 6,64, $<0,05$). Бірақ нәтиже көрсеткіші бойынша жанұя тарихында психикалық бұзылыстарының болуы үрейлік бұзылыстардан ерекшеленеді, жас ерекшелігіне, басталуына әсер етпейді. (орташа айырмасы: 0,11, $> 0,05$). Сонымен қатар үрейлік бұзылыстары бар науқастарда сондай бұзылыстары бар туысқандары болатын болса, алғашқы үрейлік шабуыл кезінде белгілері көп болады. (орташа айырмасы: - 1,90, $<0,05$), бірақ нәтиже көрсеткіші бойынша жанұя тарихында психикалық бұзылыстар, үрейлену бұзылыстарынан басқа белгілер санына әсер етпейді (орташа айырмасы: - 0,84, $> 0,05$).

Қорытынды: Бұл нәтиже үрейлену бұзылыстары бар пациенттерді емдеуге көмегін тигізеді. Өкінішке орай бұл зерттеуде кейбір шектеулер қойылды. Сондықтан біз болашақта зерттелетін науқастар санын көбейтіп, қосымша есептер дайындаймыз.

Түйінді сөз: алғашқы үрейлік шабуыл, манифестация жасы, жақын туыстары, жанұя анамнезі.

Библиографическая ссылка:

Кен Иное, Хисанобу Кайя, Наоми Хара, Южи Оказаки Сравнение клинических особенностей панических расстройств у пациентов с семейной историей психических расстройств и без нее // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 67-75.

Ken Inoue, Hisanobu Kaiya, Naomi Hara, Yuji Okazaki Comparison of clinical features of panic disorder patients with and without family history of psychiatric disorders. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 67-75.

Кен Иное, Хисанобу Кайя, Наоми Хара, Южи Оказаки Жанұя тарихында психикалық бұзылыстары бар және жоқ пациенттердегі үрейлену бұзылыстарының клиникалық ерекшеліктерін салыстыру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 67-75.

Introduction

In the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR), panic disorder is a category of 'anxiety disorder' and occurs repeated and unexpected panic attacks, and trying to avoid places or situations in which a sufferer cannot escape during an attack [5]. Panic disorder often has a chronic course and is known to often coincide with various other psychiatric disorders. Previous reports [9,13] have found that panic disorder is accompanied by depression. Another study [19] determined that schizophrenia with panic disorder exhibits distinct cognitive functioning in comparison to other schizophrenia. A study by Gorka et al [7] demonstrated that heightened reactivity to unpredictable threats may be an important process in panic disorder and alcohol dependence. Kilbane et al [14] found that panic disorder with bipolar disorder may increase the risk of suicide. Another report [12] describes the rate at which panic disorder or panic attack accompanied a mood disorder. Various studies [1,3,4,8,10,11,15,16,17,21,23] have identified genes related to panic disorder. However, few studies have enrolled patients with panic disorder and a family history of psychiatric disorders. The mortality risk for panic disorder is known to be significantly higher in first-degree relatives of probands with panic disorder, but this fact is seldom discussed. Therefore, study of the genetic factors involved in panic disorder is crucial to a discussion of that condition.

The present study investigated the morbidity of psychiatric disorders (including panic disorder) in first-degree relatives of panic disorder probands. In addition, this study examined the age at the onset of the first panic attack and number of symptoms upon onset in panic disorder probands in order to clarify whether a

genetic predisposition exists in the genetically at-risk population.

Methods

Type of study: This is cross-sectional study.

Methods of selection of study participants. Our subjects were patients with panic disorder seen at Warakukai Incorporated Medical Institution Nagoya Mental Clinic. The purposes and methods of this study and the fact that personal information would be protected were explained to the subjects, and this study was conducted with their written informed consent. Specific contents of the purposes were genetic study including items of this research (family history and Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)). First timing of the patients for this study was performed after examining each patient in the clinic.

Data collection. The total number was 149 patients.

Data presentation. These patients met the diagnostic criteria for panic disorder (lifetime) based on the MINI, which was conducted in accordance with DSM-IV-TR. Interviews with the patients were used to confirm a positive family history of psychiatric disorders in first-degree relatives (parents, children, and siblings), so the information was based on what was recalled and reported by the patients. The patients recalled psychiatric disorders in first degree relatives as well as they possibly could in this study. Subjects who only had a potential family history, i.e., for whom "a family member may have a panic disorder but it has not been diagnosed or treated", were excluded from the analysis. Two psychiatrists confirmed the results of the MINI and the information on psychiatric disorders in first degree relatives obtained from patients in this study.

Data analysis. In both parts of the study, the

age of onset of the first panic attack and the number of symptoms at the first panic attack were statistically analyzed according to family history. Statistical analyses in the present study were performed using one-way analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni test for multiple comparisons using SPSS 11.0J (SPSS Inc., Tokyo, Japan).

Ethical considerations. This study was approved by the Ethical Committee of the Mie University School of Medicine and the Warakukai Nagoya Mental Clinic.

Results

I. The analysis was based on: [a] patients with panic disorder and no family history of psychiatric disorders (Neg-FH), [b] patients with panic disorder and a family history of panic disorder (PD-FH), and [c] patients with panic disorder and a family history of other psychiatric disorders (Other-FH).

The patients were then divided into three groups: Neg-FH, PD-FH, and Other-FH.

The Neg-FH group consisted of 119 patients with panic disorder and no family history of psychiatric disorder (including panic disorder) among their first-degree relatives; these included 36 males and 83 females with a mean age of 38.9 (SD 10.4) years. The PD-FH group consisted of 15 patients with panic disorder and a family history of panic disorder among their first-degree relatives; these included 5 males and 10 females with a mean age of 35.0 (SD 9.0) years. The Other-FH group consisted of 15 patients with panic disorder and with a family history of a psychiatric disorder other than panic disorder among first-degree relatives; these included 3 males and 12 females with a mean age of 41.1 (SD 11.8) years. Among these 15 patients, 7 had "fathers or mothers" (46.7%) who also had panic disorder, 5 had "siblings" (33.3%) with panic disorder, and 3 had "children" (20.0%) with panic disorder. A breakdown of the main psychiatric disorders noted in the families of the 15 patients with Other-FH showed that the most prevalent disorder was depression, which was identified in the families of 8 (53.3%) patients, while 1 (6.7%) patient had a family member with bipolar disorder, 2 (13.3%) patients had a family member with schizophrenia, 1 (6.7%) patient had a family member with social anxiety disorder, and 3

(20.0%) patients had a family member with another psychiatric disorder.

During the initial examination, the 149 patients with panic disorder completed a questionnaire, and the "age at onset of first panic attacks" and "number of symptoms upon onset" were determined based on their responses.

1. Age at the onset of first panic attacks in the three groups.

The mean ages at the onset of first panic attacks for the Neg-FH, PD-FH, and Other-FH patient groups are shown in the Table. The age at onset of the first panic attack in the three groups was analyzed by family history using ANOVA, and significant differences in that age were noted ($F(2, 146)=3.118, =0.047$).

Compared to Neg-FH patients, PD-FH patients experienced the onset of panic attacks at a significantly younger age (mean difference: 6.64, <0.05), while no significant differences between the Neg-FH and Other-FH groups were noted (mean difference: 0.11, >0.05).

2. Number of symptoms at the age of onset of first panic attacks in the three groups.

The mean number of symptoms at the age of onset of first panic attacks in the Neg-FH, PD-FH, and Other-FH groups are shown in the Table. The number of symptoms at the age of onset of first panic attacks in the three groups was analyzed by family history using ANOVA, and significant differences in the number of those symptoms were noted ($F(2, 146)=3.779, =0.025$).

Compared to the Neg-FH group, PD-FH patients had a significantly greater number of symptoms at the onset of panic attacks (mean difference: - 1.90, <0.05). There were no significant differences between the Neg-FH and Other-FH groups (mean difference: - 0.84, >0.05).

II. The analysis was based on: [a] patients with panic disorder and no family history of psychiatric disorders (Neg-FH), [b] patients with panic disorder and a family history of panic disorder (PD-FH), and [c] patients with panic disorder and a family history of depression (Dep-FH).

The patients were then divided into three groups: Neg-FH, PD-FH, and Dep-FH. This analysis was carried out because Dep-FH was the most patients in Other-FH.

The Dep -FH group consisted of 8 patients with panic disorder and a family history of

depression among their first-degree relatives; these included 2 males and 6 females with a mean age of 43.4 (SD 10.0) years.

The Neg-FH group and PD-FH group were same patients as descriptions of Study I] in Results.

During the initial examination, the 142 patients with panic disorder completed a questionnaire, and the “age at onset of first panic attacks” and “number of symptoms upon onset” were determined based on their responses.

II-1. Age at the onset of first panic attacks in the three groups

The Neg-FH group and PD-FH patients had the same mean age at the onset of panic attacks, as noted in Study I] in Results. In the Dep-FH group, the mean age at the onset of panic attacks was 32.6 (SD 7.3) years. The age at onset of the first panic attack in the 3 groups was analyzed by family history using ANOVA, and significant differences in that age were noted ($F(2, 139)=3.775, =0.025$). As in Study I] in Results, significant differences were found in Study II] in Results between the Neg-FH and PD-FH groups. No significant differences of age of onset between Neg-FH and Dep-FH groups were noted (mean difference: $-3.45, >0.05$).

II-2. Number of symptoms at the age of onset of first panic attacks in the three groups

The Neg-FH group and PD-FH patients had the same mean number of symptoms at the age of onset, as noted in Study I] in Results. In the Dep-FH group, the mean number of symptoms at the age of onset was 7.3 (SD 3.6). The number of symptoms at the age of onset of panic attacks in these three groups was analyzed by family history using ANOVA, and significant differences in that number were noted ($F(2, 139)=4.599, =0.012$).

As in Study I] in Results, significant differences were found in Study 2] in Results between Neg-FH group and PD-FH patients. No significant differences between the Neg-FH and Dep-FH groups were noted (mean difference: $-1.75, >0.05$).

Discussion

The present study yielded two findings. First, PD-FH patients had an early age of onset of the first panic attack, but our results suggest that the

family history of Other-FH (also only Dep-FH) patients did not affect age at onset. Second, PD-FH patients had a significantly greater number of symptoms during the first panic attack, but our results suggest that the family history of Other-FH (also only Dep-FH) patients did not affect the number of symptoms.

There was a report that a significantly higher proportion of patients who exhibited early-onset panic disorder had a family history of panic disorder among first-degree relatives than did patients with later-onset panic disorder in Barcelona of northeastern Spain [20]. Significant differences were not noted in the proportion of patients with early-onset and late-onset panic disorder with a family history of depression, schizophrenia, or alcohol dependence [20]. In other family study, Battaglia et al [2] found that the younger of two successive generations of 38 families with panic disorder experienced the onset of panic attacks at a significantly younger age. Goodwin and Hamilton [6] showed that early-onset fearful panic attack may be a marker of increased vulnerability to severe and persistent psychopathology and that it may be related to high rates of suicidality. Pané-Farré et al [18] showed that people who developed panic disorder reported more severe first panic attacks. These studies also yielded results showing trends largely similar to the present findings [2,6,18]. However, for the most part, they did not examine in detail the number of symptoms at the age of onset of first panic attacks in patients with panic disorder and a family history of panic disorder among first-degree relatives [2,6,18]. In addition, there have been few reports which included other viewpoints about the onset and number of symptoms of the first panic attack in patients with a family history of psychiatric disorders including panic disorder.

One previous report showed that neuroticism, lifetime history of major depression, and recent stressful life events had direct effects on the risk for the first panic attack, but gender difference and overprotection did not have direct effects [22]. The report described that genetic variables were among the strong predictor variables, and suggested that it is necessary to discuss a new path model containing genetic variables including family history in order to predict the first panic attack [22].

Table.

Age at the onset of panic attacks and number of symptoms at the age of onset of first panic attacks in the three groups.

| | Neg-FH | PD-FH | Other-FH |
|---|----------------|---------------|---------------|
| Age at the onset of panic attacks (years) | 29.2 (SD 10.1) | 22.5 (SD 8.1) | 29.1 (SD 8.4) |
| Number of symptoms at the age of onset of panic attacks (years) | 5.5 (SD 2.6) | 7.4 (SD 2.4) | 6.3 (SD 3.0) |

* <0.05

Conclusions

This study’s sample size was not large, and the study may contain recall bias and family history bias. This study was also performed exactly judgment as possible as so that psychiatrists reconfirmed the diagnosis of panic disorder patients and the family information obtained from them. The present study found that familial panic disorder appears earlier than the non-familial type. In addition, the present results indicate that this tendency is specific to those with a family history of panic disorder alone, suggesting a genetic basis for panic disorder. There are several limitations in this study, but it is a valuable report from multiple viewpoints on the first panic attack in patients with a family history of panic disorder. In future reports on this topic, the number of samples should be increased.

Acknowledgements

We would like to thank all of the participants in the present study and the staff of the Warakukai Incorporated Medical Institution Nagoya Mental Clinic, and the members of the Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University. We wish to thank Yukika Nishimura, Ph.D (previously, Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie, Japan) for her valuable comments and HisashiTanii, M.D, Ph.D (Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie, Japan) for his valuable cooperation.

Conflict of interest: None

Author’s contributions: Ken Inoue, Hisanobu

Kaiya, Naomi Hara and Yuji Okazaki designed the study with comments from YN. Ken Inoue analyzed the data with comments from YN. Ken Inoue, Hisanobu Kaiya, and Yuji Okazaki performed the sampling. Ken Inoue, Hisanobu Kaiya, Naomi Hara and Yuji Okazaki read and approved the report for submission.

Funding: This work was supported by KAKENHI (a Grant-in-Aid for Scientific Research) in the Priority Areas from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (2005-2009) awarded to YO.

References:

1. Abe R., Watanabe Y., Tachibana A., Nunokawa A., Shindo M., Hasegawa N. et al. Exploration of a possible association between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and panic symptoms induced by carbon dioxide in healthy individuals. *Psychiatry Research*. 2012; 197(3): pp.358-359.
2. Battaglia M, Bertella S, Bajo S, Binaghi F, Bellodi L. Anticipation of age at onset in panic disorder. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(5): pp.590-595.
3. Blaya C., Salum G.A., Moorjani P., Seganfredo A.C., Heldt E., Leistner-Segal S. et al. Panic disorder and serotonergic genes (SLC6A4, HTR1A and HTR2A): Association and interaction with childhood trauma and parenting. *Neuroscience Letters*. 2010; 485(1): pp.11-15.
4. Choi W.S., Lee B.H., Yang J.C., Kim Y.K. Association Study between 5-HT1A Receptor Gene C(-1019)G Polymorphism and Panic Disorder in a Korean Population. *Psychiatry Investigation*. 2010; 7(2): pp.141-146.
5. [Chairperson] Frances A., [Vice-Chairperson] Pincus H.A., [Editor] First MB, Andreasen NC, Barlow DH, Campbell M, et al. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision DSM-IV-TR Anxiety Disorders. *American Psychiatric Association*. 2000; 1: pp.429-443.
6. Goodwin R.D., Hamilton S.P. The early-onset fearful panic attack as a predictor of severe psychopathology. *Psychiatry Research*. 2002; 109(1): pp.71-79.
7. Gorka S.M., Nelson B.D., Shankman S.A. Startle response to unpredictable threat in comorbid panic disorder and alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013; 132(1-2): pp.216-222.
8. Ishitobi Y., Nakayama S., Yamaguchi K., Kanehisa M., Higuma H., Maruyama Y. et al. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*. 2012; 159B(4): pp.429-436. Erratum in: *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*. 2013; 162(1): pp.78-85.
9. Kaiya H. Panic disorder – diagnosis and treatment. *Clinic All-Round*. 2011; 60(5): pp.777-779 (in Japanese).
10. Karacetin G., Bayoglu B., Cengiz M., Demir T., Kocabasoglu N., Uysal O. et al. Serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in panic disorder. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 36(1): pp.5-10.
11. Kawamura Y., Otowa T., Koike A., Sugaya N., Yoshida E., Yasuda S. et al. A genome-wide CNV association study on panic disorder in a Japanese population. *Journal of Human Genetics*. 2011; 56(12): pp.852-856.
12. Kessler R.C., Chiu W.T., Jin R., Ruscio A.M., Shear K., Walters E.E. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 2006; 63(4): pp.415-424.
13. Kessler R.C., Stang P.E., Wittchen H.U., Ustun T.B., Roy-Burne P.P., Walters E.E. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*. 1998; 55(9): pp.801-808.
14. Kilbane E.J., Gokbayrak N.S., Galynker I., Cohen L., Tross S. A review of panic and suicide in bipolar disorder: does comorbidity increase risk? *Journal of Affective Disorders*. 2009; 115(1-2): pp.1-10.
15. Koido K., Traks T., Balötshev R., Eller T., Must A., Koks S. et al. Associations between LSAMP gene polymorphisms and major depressive disorder and panic disorder. *Translational Psychiatry*. 2012; 2: pp.e152.
16. Otowa T., Kawamura Y., Sugaya N., Yoshida E., Shimada T., Liu X. et al. Association

study of PDE4B with panic disorder in the Japanese population. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011; 35(2): pp.545-549.

17. Otowa T., Yoshida E., Sugaya N., Yasuda S., Nishimura Y., Inoue K. et al. Genome-wide association study of panic disorder in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*. 2009; 54(2): pp.122-126.

18. Pané-Farré C.A., Stender J.P., Fenske K., Deckert J., Reif A., John U. et al. The phenomenology of the first panic attack in clinical and community-based samples. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 28(6): pp.522-529.

19. Rapp E.K., White-Ajmani M.L., Antonius D., Goetz R.R., Harkavy-Friedman J.M., Savitz A.J. et al. Schizophrenia comorbid with panic disorder: evidence for distinct cognitive profiles. *Psychiatry Research*. 2012; 197(3): pp.206-211.

20. Seguí J., Márquez M., García L., Canet J., Salvador-Carulla L., Ortiz M. Differential clinical features of early-onset panic disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1999; 54(1-2): pp.109-117.

21. Traks T., Koido K., Balõtshev R., Eller T., Kõks S., Maron E. et al. Polymorphisms of IKBKE gene are associated with major depressive disorder and panic disorder. *Brain and Behavior*. 2015; 5(4): pp.e00314.

22. Watanabe A., Nakao K., Tokuyama M., Takeda M. Prediction of first episode of panic attack among white-collar workers. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005; 59(2): pp.119-126.

23. Weber H., Scholz C.J., Domschke K., Baumann C., Klauke B., Jacob C.P., et al. Gender differences in association of glutamate decarboxylase 1 gene (GAD1) variants with panic disorder. *PLoS One*. 2012; 7(5): pp.e37651.

***Correspondence:**

Ken Inoue - Health Service Center, Kochi University & Kochi Medical School, Kochi University, Kochi, Japan; previously, Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie, Japan.

Address: Health Service Center, Kochi University, 2-5-1, Akebono-cho, Kochi-shi, Kochi 780-8520, Japan

E-mail: ke-inoue@med.shimane-u.ac.jp

Phone: +81-88-844-8158, fax: +81-88-844-8089

Получена: 29 сентября 2017 / Принята: 25 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.61 – 008.64

ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Кирилл С. Мильчаков

Высшая школа управления здравоохранения

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.

Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

г. Москва, Российская Федерация

Введение: эффективная профилактика хронической болезни почек возможна на основе раннего выявления факторов риска ее развития, разработки мероприятий по их стратификации и поиска оптимальных диагностических маркеров патологии.

Цель: определение распространенности факторов риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Материалы и методы. Дизайн исследования – поперечное социологическое исследование. В исследовании факторов риска приняли участие 116 пациентов нефрологического отделения клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в течение 2014 года.

Критериями включения в исследование являлись диагностированный хронический гломерулонефрит, возраст 18-70 лет. Критерии исключения: другие заболевания почек, возраст моложе 18 и старше 70 лет. Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза заболевания, клинических (почечных и внепочечных симптомов), лабораторных показателей (мочевого синдрома, показателей азотвыделительной и фильтрационной функции почек, общего и биохимического анализов крови), а также результатов инструментальных исследований (УЗИ, в том числе эхокардиографии).

По аналогии с рекомендованной ВОЗ методикой STEPS по определению факторов риска развития НИЗ, исследование также преследовало последовательность этапов: интервью, антропометрические измерения и биохимические показатели крови, однако работа была дополнена вопросами о специфичных факторах риска развития ХБП и большим пулом объективной клинической информации, необходимой для реализации следующей задачи по стратификации, что оказалось возможным в рамках обследования больного, находящегося на стационарном лечении.

Аккумуляция базы данных было выполнено в программе MS Excel для Windows, статистическая обработка данных в исследовании осуществлялась с помощью программ IBM SPSS 21.0, SAS 6.0. Методы анализа результатов: дескриптивный анализ.

Результаты: в группе исследования установлена высокая доля курящих пациентов (22,4% 95%ДИ: 15,97%, 31,44%), низкая приверженность к регулярной физической активности (43,1% 95%ДИ: 34,97%; 53,13%), недостаточная осведомленность об оптимальных значениях АД (23,9% 95%ДИ: 15,8%; 36,24%) и важности бессолевой диеты (57,8% 95%ДИ: 49,43%; 67,5%), а также низкая приверженность регулярным обследованиям (56,9% 95%ДИ: 48,56%; 66,65%).

Выводы: Данные, полученные в ходе анализа результатов анкетирования, свидетельствуют о существующем потенциале имплементации профилактических программ, направленных на реализацию модификации образа жизни пациента и формирование здорового образа жизни у больных с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска, опросник, профилактические программы.

Summary

ESTIMATING THE PREVALENCE OF RISK FACTORS FOR PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**Kirill S. Milchakov**

**Graduate School of Health Management
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov,
Ministry of Health of the Russian Federation
Moscow, Russian Federation**

Introduction: effective prevention of chronic kidney disease is possible on the basis of early detection of risk factors for its development, elaboration of measures for their stratification, and searching for optimal diagnostic markers.

Aim: determination of risk factors prevalence for progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis.

Materials and methods. The design of the study is a cross-sectional sociological study. 116 patients undergoing treatment in nephrological department of the Hospital of nephrology, internal and occupational diseases named after EM Tareev, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov participated in the study of risk factors during 2014.

The criteria for inclusion in the study were diagnosed chronic glomerulonephritis, age 18-70 years. Exclusion criteria: other kidney diseases, age younger than 18 and older than 70 years.

The diagnosis of chronic glomerulonephritis was based on anamnesis of the disease, clinical (renal and extrarenal symptoms), laboratory indicators (urinary syndrome, nitrogen excretion and filtration function of the kidneys, general and biochemical blood tests), as well as results of instrumental studies (ultrasound, including echocardiography).

By analogy with the WHO-recommended STEPS method for determining risk factors for chronic non-infection diseases the study also included series of stages: interviews, anthropometric measurements and biochemical blood counts, the work was complemented by questions about specific risk factors for CKD and a large pool of objective clinical information needed for implementation the next task on risk stratification. It is possible within the framework of a survey of a patient undergoing hospital treatment.

The database was accumulated in the MS Excel program for Windows, statistical processing of the data in the study was carried out using IBM SPSS 21.0, SAS 6.0. Methods for analyzing the results: descriptive analysis.

Results: in the study group it were detected a high proportion of smokers (22.4%; 95% CI: 15.97%, 31.44%), low adherence to regular physical activity (43.1%; 95% CI: 34.97%, 53, 13%), insufficient awareness of the optimal values of blood pressure (23.9%; 95% CI: 15.8%, 36.24%) and the importance of a salt-free diet (57.8%; 95% CI: 49.43%, 67.5% %), as well as low adherence to regular surveys (56.9%; 95% CI: 48.56%, 66.65%).

Conclusion: Analyses of results of interviewing demonstrates existing potential for the implementation of preventive programs aimed at realization of modification the patient's lifestyle and forming a healthy lifestyle in patients with chronic kidney disease.

Key words: *chronic kidney disease, risk factors, questionnaire, preventive programs.*

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТПЕН НАУҚАСТАРДАҒЫ БҮЙРЕКТИҢ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЛАРЫНЫҢ ҮДЕУ ҚАУПІ ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ТАРАЛУЫН БАҒАЛАУ

Кирилл С. Мильчаков

Ресей Федерациясы денсаулық сақтау Министрлігі И.М. Сеченов атынд. Бірінші Москва мемлекеттік медициналық университеті,
Москва қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе: бүйректің созылмалы ауруының тиімді алдын алу оның даму қаупі факторларын ерте анықтау, оларды стратификациялау бойынша іс-шараларды әдістеу және патологияның оңтайлы диагностикалық маркерлерін іздестіру негізінде мүмкін.

Мақсаты: созылмалы гломерулонефритпен науқастардағы бүйректің созылмалы ауруларының үдеу қаупі факторларының таралуын анықтау.

Материалдары және әдістері. Зерттеу дизайны – көлденең социологиялық зерттеу. Қауіп факторларын зерттеуге 2014 жылы бойы Е.М. Тареев атынд. нефрология, ішкі және кәсіби аурулар клиникасының нефрологиялық бөлімінің, И.М. Сеченов атынд. Бірінші Москва мемлекеттік медициналық университеті УКБ№3 ФГАОУ (Сеченов университеті) 116 науқасы қатысты.

Зерттеуге егізу критерилері 18-70 жастағы диагноздалған созылмалы гломерулонефрит болды. Қорытынды критерилері: бүйректің басқа аурулары, 18 жастан кіші және 70 жастан асқан.

Созылмалы гломерулонефрит диагнозы аурудың, клиникалық (бүйрежәне бүйректен тыс симптомдар), зертханалық көрсеткіштер (несеп синдромы азот шығару және бүйрек өткізгіштік қызметі көрсеткіштері, қанның жалпы және биохимиялық талдауы), сол сияқты құрал зерттеулері нәтижелері (УДЗ, соның ішінде эхокардиография) негізінде тұрақталады.

ДДСҰ ұсынған STEPS әдісімен ҰДО үшін қауіп факторларын анықтау әдісімен салыстырғанда, зерттеу барысында бірқатар кезеңдер жүргізілді: сұхбат, антропометриялық өлшеулер және биохимиялық қан санау, бірақ жұмыс үшін БСА үшін нақты тәуекел факторлары туралы мәселелер және толық іске асыру үшін қажетті объективті клиникалық ақпараттың үлкен жиынтығы стационарлы емделуден өткен пациенттің сауалнамасы шеңберінде мүмкін болатын келесі стратификация бойынша тапсырма.

Деректер базасы Windows үшін MS Excel бағдарламасында жинақталған, деректерді статистикалық өңдеу IBM SPSS 21.0, SAS 6.0 арқылы жүзеге асырылды. Нәтижелерді талдау әдістері: дескриптивті талдау.

Нәтижелері: зерттеу тобында шылым шегетін пациенттер жоғары үлесі анықталды (22,4% 95%ДИ: 15,97%, 31,44%), үнемі физикалық белсенділік төмен (43,1% 95%ДИ: 34,97%; 53,13%), АҚ оңтайлы мәні (23,9% 95%ДИ: 15,8%; 36,24%) және тұссыз диетаның маңыздылығы туралы жеткіліксіз хабардарлық (57,8% 95%ДИ: 49,43%; 67,5%), сол сияқты үнемі тексерулерге белсенділік төмен (56,9% 95%ДИ: 48,56%; 66,65%).

Қорытындылар: Сауалнама нәтижелерін талдау барысында алынған деректер, пациенттің өмір салтын өзгертуге және БСА бар науқастарда салауатты өмір салтын қалыптастыруға бағытталған профилактикалық бағдарламаларды іске асыру үшін бар әлеуетке куәлік етеді.

Негізгі сөздер: бүйректің созылмалы ауруы, қауіп факторы, сауалдама, профилактикалық бағдарламалар.

Библиографическая ссылка:

Мильчаков К.С. Оценка распространенности факторов риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом // *Наука и Здоровье*. 2017. №5. С. 76-87.

Milchakov K.S. Estimating the prevalence of risk factors for progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017, 5, pp. 76-87.

Мильчаков К.С. Созылмалы гломерулонефритпен науқастардағы бүйректің созылмалы ауруларының үдеу қаупі факторларының таралуын бағалау // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2017. №5. Б. 76-87.

Введение

В условиях всеобщего старения населения фокус систем здравоохранения смещается в сторону неинфекционных заболеваний (НИЗ), что существенно изменяет структуру демографических показателей и требует развития подходов для долгосрочного ведения пациентов с НИЗ. Среди неинфекционных заболеваний хроническая болезнь почек (ХБП) занимает важное место из-за высокой распространенности, существенного ухудшения прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний, резкого снижения качества жизни, необходимости высокотехнологичной помощи почечным больным в форме программного гемодиализа и трансплантации на терминальных стадиях почечной недостаточности [20, 1].

По данным большинства исследований, хроническая болезнь почек наблюдается у 10-15% населения мира, значительно снижая качество и продолжительность предстоящей жизни пациентов [12, 26, 10, 21, 16]. У больных артериальной гипертензией показатель распространенности ХБП выше, чем в основной популяции и достигает 27,5% [13]. Исследования, проведенные в США, демонстрируют, что среди лиц старше 65 лет распространенность ХБП третьей стадии достигает 36,1% [14].

В крупном мета-анализе распространенности хронической болезни почек было показано, что в среднем в мире этот показатель составил 13% (Hill N.R., Fatoba ST. 2016), однако некоторые авторы отмечают значительные вариации коэффициента распространенности патологии среди различных европейских популяций (так, в северных регионах Германии он в пять раз превышает таковой в Италии и Норвегии) [8], что, в свою очередь, может быть связано с различиями методов исследований, применяемых в разных странах [9].

В июле 2016 года в связи с необходимостью принятия согласованного плана по решению проблем хронической болезни почек Международным обществом нефрологов был организован саммит, целью которого было определение основных мероприятий в отношении этой патологии на ближайшие десять лет. Такими ключевыми направлениями были названы усиление эпидемиологического мониторинга хронической болезни почек, определение основных факторов риска ее развития, снижение показателей заболеваемости острым повреждением почки, совершенствование генетической диагностики ХБП и исследований в этой области, применение новейших диагностических методов, разработка новых терапевтических вмешательств для замедления прогрессирования ХБП и лечения их осложнений, а также рост количества и качества клинических исследований по данной проблеме [24].

В Российской Федерации в 2008 году Всероссийским научным обществом кардиологов и Научным обществом нефрологом России были разработаны и опубликованы совместные рекомендации «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска», основной целью которых служило внедрение в клиническую практику определенных подходов к ранней диагностике ХБП, прогнозированию риска сердечно-сосудистых осложнений и развития терминальной почечной недостаточности, правильной, основанной на доказательствах, стратегии лечения и профилактики для больных с ренальными и ассоциированными с ними кардиальными заболеваниями [2].

Большое внимание мирового научного сообщества в настоящее время уделяется профилактике ХБП: первичной – раннему выявлению и поиску оптимальных

диагностических маркеров развития, и вторичной, в рамках которой необходимо проведение оценки классических и почечных рисков, разработка мероприятий по их стратификации и создание мер по борьбе с ними [6]. Разработка таких программ возможна лишь на основании совместных усилий нефрологов, кардиологов и организаторов здравоохранения.

Несмотря на наличие большого количества хорошо известных причин развития хронической болезни почек, таких как диабет, артериальная гипертензия, сосудистые заболевания и гломерулонефрит, механизмы прогрессирующего снижения почечной функции и его осложнений до сих пор недостаточно изучены, что связано с дефицитом клинических исследований с высоким уровнем доказательности, достаточной статистической мощностью и адекватным дизайном [27, 30, 25, 15].

Прогноз исходов при ХБП улучшается при раннем выявлении патологии благодаря возможности оптимального менеджмента. Основными компонентами модели расчета риска почечной недостаточности на примере более 721 тысячи участников, вошедших в 33 когорты из 30 стран, определены такие факторы, как возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации и концентрация кальция и фосфата. Четырехкомпонентная модель в качестве факторов риска включала в себя увеличение возраста на каждые десять лет, мужской пол, СКФ на 5 мл/мин/1,73 м², а также показатель ACR (отношение альбумина к креатинину) на увеличение логарифма. Восьмикомпонентная модель, помимо указанных факторов, объединила в себе также показатель содержания кальция, фосфатов, бикарбонатов и альбумина. Формула показала высокую степень дискриминации и адекватную калибровку с поправкой на региональные особенности [29].

В основе первичной профилактики хронической болезни почек лежит раннее выявление и минимизация факторов риска, что дает возможность не только замедлить темп прогрессирования снижения почечной функции, но и предотвратить риск кардиоваскулярных осложнений. Нефропротективное лечение должно назначаться

совместно с этиотропной и патогенетической терапией на как можно более ранней стадии ХБП, поскольку ее стоимость в сотни раз ниже, чем заместительная почечная терапия. Такая тактика приводит к тому, что стадия, требующая диализа, отдалается на длительный период, а, следовательно, снижаются связанные с ней расходы [5, 3, 4].

Целью исследования было определение распространенности факторов риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом.

Материалы и методы

Дизайн исследования – поперечное социологическое исследование. В исследовании факторов риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом приняли участие 116 пациентов нефрологического отделения клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в течение 2014 года. Применялся опросник, разработанный в Высшей Школе управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова МЗ РФ на основе рекомендованного ВОЗ опросника STEPS для хронических неинфекционных заболеваний с внесением дополнений для оценки факторов риска ХБП. Опросник был валидирован, реализован на бумажном носителе, состоял из восьми блоков вопросов. На заполнение опросника отводилось 30 минут. Врач задавал вопросы пациенту и фиксировал ответы. Имеется информированное согласие пациентов на исследование.

Критериями включения в исследование являлись диагностированный хронический гломерулонефрит, возраст 18-70 лет. Критерии исключения: другие заболевания почек, возраст моложе 18 и старше 70 лет.

Диагноз хронического гломерулонефрита устанавливался на основании анамнеза заболевания, клинических (почечных и внепочечных симптомов), лабораторных показателей (мочевого синдрома, показателей азотвыделительной и фильтрационной функции почек, общего и биохимического анализов крови), а также результатов

инструментальных исследований (УЗИ, в том числе эхокардиографии).

По аналогии с рекомендованной ВОЗ методикой STEPS (WHO STEPwise approach to surveillance, 2011) по определению факторов риска развития НИЗ, исследование также преследовало последовательность этапов: интервью, антропометрические измерения и биохимические показатели крови, однако работа была дополнена вопросами о специфичных факторах риска развития ХБП и большим пулом объективной клинической информации, необходимой для реализации следующей задачи по стратификации, что оказалось возможным в рамках обследования больного, находящегося на стационарном лечении.

Аккумуляция базы данных было выполнено в программе MS Excel для Windows,

статистическая обработка данных в исследовании осуществлялась с помощью программ IBM SPSS 21.0, SAS 6.0. Методы анализа результатов: дескриптивный анализ.

Исследование проводилось в рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Научно-методические аспекты совершенствования стратификации и оценки рисков при реализации вторичной профилактики у пациентов с хронической болезнью почек». Диссертационное исследование одобрено Этическим Комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

Результаты анализа возрастно-половой структуры респондентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Поло-возрастная структура респондентов (n=116).

| | | | Мужчины | Женщины | Оба пола |
|--------------------------|-------|-----|---------|---------|----------|
| Возрастная группа (годы) | 18-29 | Абс | 14 | 9 | 23 |
| | | % | 24,6% | 15,3% | 19,8% |
| | 30-44 | Абс | 23 | 22 | 45 |
| | | % | 40,4% | 37,3% | 38,8% |
| | 45-59 | Абс | 8 | 14 | 22 |
| | | % | 14,0% | 23,7% | 19,0% |
| | 60-70 | Абс | 12 | 14 | 26 |
| | | % | 21,1% | 23,7% | 22,4% |
| Всего | | Абс | 57 | 59 | 116 |
| | | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Результаты

Исследуемыми факторами риска прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с хроническим гломерулонефритом были:

- курение (количество выкуриваемых сигарет в день, стаж курения);
- вопросы о соблюдении бессолевой диеты (осознание важности ограничения потребления соли, досаливает ли респондент еду после готовки, употребляет ли соль);
- обобщенный показатель по физической активности, занимается ли респондент регулярными физическими упражнениями (серия закрытых вопросов, уточняющих информацию о виде физической активности, обобщенный критерий пересчета – наличие физической активности равный или более 30 минут в день);

- привержен ли пациент регулярным обследованиям (в зависимости от группы диспансеризации вопрос был уточнен – признаки ХБП 2 р/год, артериальной гипертензии – 4 р/год);
- субъективная оценка пациентом своих пищевых привычек относительно потребления животных белков;
- корректность представления пациента об уровне АД;
- наличие у женщин во время беременности нефропатии беременных, гестоза, эклампсии, преэклампсии;
- гипотрофия при рождении.

В ходе исследования были получены результаты, демонстрирующие высокую распространенность в группе исследования факторов риска прогрессирования ХБП, таких как высокая доля курящих пациентов (22,4%; 95%ДИ: 15,97%, 31,44%), низкая приверженность к регулярной физической

активности (43,1%; 95%ДИ: 34,97%; 53,13%), недостаточная осведомленность об оптимальных значениях АД (23,9%; 95%ДИ: 15,8%; 36,24%) и важности бессолевой

диеты (57,8%; 95%ДИ: 49,43%; 67,5%), а также низкая приверженность регулярным обследованиям (56,9%; 95%ДИ: 48,56%; 66,65%) (таблица 2).

Таблица 2.

Сводная таблица факторов риска развития среди пациентов с хроническим гломерулонефритом.

| Фактор риска | | Мужчины | Женщины | Всего | |
|--|-----------------------------------|---------|---------|--------|--------|
| Курение | курил прежде | абс. | 18 | 13 | 31 |
| | | % | 31,60% | 22,00% | 26,70% |
| | курит | абс. | 19 | 7 | 26 |
| | | % | 33,30% | 11,90% | 22,40% |
| | никогда | абс. | 20 | 39 | 59 |
| | | % | 35,10% | 66,10% | 50,90% |
| Потребление животных белков | Вегетарианская диета | абс. | 3 | 3 | 6 |
| | | % | 5,30% | 5,10% | 5,20% |
| | Высокая | абс. | 16 | 7 | 23 |
| | | % | 28,10% | 11,90% | 19,80% |
| | Периодически исключает | абс. | 4 | 6 | 10 |
| | | % | 7,00% | 10,20% | 8,60% |
| | Умеренная | абс. | 34 | 43 | 77 |
| | | % | 59,60% | 72,90% | 66,40% |
| Физическая активность | В пределах профилактической нормы | абс. | 30 | 36 | 66 |
| | | % | 52,60% | 61,00% | 56,90% |
| | Недостаточный объем | абс. | 27 | 23 | 50 |
| | | % | 47,40% | 39,00% | 43,10% |
| Гипотрофия при рождении | Отсутствовала или н/д | абс. | 55 | 57 | 112 |
| | | % | 96,50% | 96,60% | 96,60% |
| | Да | абс. | 2 | 2 | 4 |
| | | % | 3,50% | 3,40% | 3,40% |
| Приверженность регулярным обследованиям | Да | абс. | 40 | 26 | 66 |
| | | % | 70,20% | 44,10% | 56,90% |
| | Нет | абс. | 17 | 33 | 50 |
| | | % | 29,80% | 55,90% | 43,10% |
| Нефропатия беременных, гестоз, эклампсия, преэклампсия | Нет | абс. | 55 | 55 | 110 |
| | | % | 96,50% | 93,20% | 96,40% |
| | Да | абс. | 0 | 4 | 4 |
| | | % | 0,00% | 6,80% | 3,60% |
| Выполнение бессолевой диеты | Нет | абс. | 35 | 32 | 67 |
| | | % | 61,40% | 54,20% | 57,80% |
| | Да | абс. | 22 | 27 | 49 |
| | | % | 38,60% | 45,80% | 42,20% |
| Корректность представлений пациента о САД | Занижает референсные значения | абс. | 3 | 11 | 14 |
| | | % | 8,1% | 32,4% | 19,7% |
| | Корректно (120-140) | абс. | 33 | 21 | 54 |
| | | % | 89,2% | 61,8% | 76,1% |
| | Завышает | абс. | 1 | 2 | 3 |
| | | % | 2,7% | 5,9% | 4,2% |

Обращает на себя внимание высокий удельный вес курильщиков среди женщин (33,9%). 28% респондентов мужчин продолжали употреблять животные белки в большом количестве даже после установления диагноза хронического гломерулонефрита и наличия соответствующих рекомендаций по изменению диетических привычек от врача, что свидетельствует о низкой приверженности пациентов к лечению. В то же время среди женщин этот показатель был значительно ниже – только 11,9%. Свидетельством низкой комплаентности является и низкий объем физической активности у 43,1% респондентов. Бессолевого диетического придерживались лишь 38,6% пациентов мужчин и 45,8% женщин даже при достаточной осведомленности о необходимости коррекции питания.

Данные, полученные в ходе анализа результатов анкетирования, свидетельствуют о существующем потенциале имплементации профилактических программ, направленных на реализацию модификации образа жизни пациента и формирование здорового образа жизни у больных с ХБП.

Обсуждение результатов

Качество профилактической помощи у больных с ХБП во многом определяется корректными представлениями самого пациента о тяжести своего заболевания, референсных значениях артериального давления, а также приверженностью к регулярным обследованиям в соответствии с уровнем своего индивидуального риска прогрессирования хронической болезни почек.

В результате анализа нормативно-правовой документации было обнаружено, что в Российской Федерации не существует регламентированной программы по долгосрочной стратегии профилактики ХБП, особенно остро стоит вопрос раннего выявления. Вопросы определения факторов риска освещаются в методических руководствах и рекомендациях профессиональных сообществ, однако методика стратификации рисков, управления рисками в разнородной группе ХБП не до конца изучены, такая ситуация требует международного сотрудничества по имплементации клинических руководств, межсекторального взаимодейст-

вия социальных и медицинских служб, улучшения понимания финансовых ведомств о необходимости инвестиций в профилактику ХБП, а также междисциплинарного сотрудничества для обеспечения лучшей преемственности больных ХБП на различных стадиях ее прогрессирования.

В существующих на сегодняшний день литературных источниках в качестве основных факторов ХБП определяются такие показатели, как наличие артериальной гипертонии, возраст старше 50 лет, диабет второго типа, наличие болезней системы кровообращения в анамнезе, а также высокий индекс массы тела [17, 19, 11] и показатели липидного обмена [22]. Также авторами уделяется внимание в качестве основного предиктора наличия протеинурии либо соотношению альбуминурия/креатинурия [23, 7]. Несмотря на то, что курение рассматривается в большом количестве исследований в качестве одного из значимых факторов риска развития ХБП, статистически значимая связь между этими двумя явлениями была установлена лишь в одном исследовании [19], что требует дальнейшего изучения роли этой вредной привычки в процессе развития и прогрессирования ХБП.

В когортном исследовании, проведенном в США и включившем 5808 лиц, страдающих болезнями системы кровообращения, за период прослеживания 8,6 лет основными предикторами прогрессирования ХБП были определены следующие факторы риска: сахарный диабет, систолическая гипертония, курение, низкая физическая активность, гипертрофия левого желудочка, отсутствие употребления алкоголя. Наличие гипертрофии левого желудочка, связанной с артериальной гипертонией, приводило к дополнительным 25 случаям смерти на 1000 человеко-лет; курения - к 20 дополнительным случаям смерти; низкая физическая активность была ассоциирована с 15 случаями смерти; систолическая гипертония – с 14 случаями; сахарный диабет второго типа – с 14 случаями [28]. Эти данные вполне согласуются с результатами нашего исследования, свидетельствующими о высокой распространенности данных факторов риска, как среди мужчин, так и женщин с хронической почечной патологией.

С точки зрения контроля прогрессирования хронической болезни почек, важное значение имеет модификация образа жизни пациента и изменение пищевого поведения. В рамках модификации образа жизни рекомендованы физические нагрузки с учетом состояния здоровья сердечно-сосудистой системы и их переносимости (по крайней мере, тридцать минут физических упражнений пять раз в неделю), а также поддержание веса в оптимальном диапазоне индекс массы тела 20-25 кг/м² и прекращение курения. Всем пациентам с ХБП рекомендуются консультации диетолога, а также обучение и специфические рекомендации по питанию в соответствии с тяжестью заболевания. На стадиях 1-2 хронической болезни почек рекомендуется суточное потребление белка исходя из цифр 1,0 г/кг массы тела, на стадиях 3а и 3б важно соблюдение содержания белка в пище на уровне 0,6-0,8 г/кг/сут, на стадиях 4-5 ХБП соблюдение малобелковой диеты на уровне 0,3-0,6 г/кг/сут. Помимо снижения удельного веса белковой составляющей рациона, важное значение для профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания и развития хронической болезни почек имеет ограничение потребления поваренной соли, фосфатов и калия [20].

Заключение

По результатам исследования распространения факторов риска у больных хроническим гломерулонефритом можно говорить о существующем потенциале консультирования и внедрения программ по формированию здорового образа жизни у группы больных хроническим гломерулонефритом в рамках профилактики развития и прогрессирования хронической болезни почек.

Полученные результаты демонстрируют существующий потенциал для профилактической помощи населению в плане консультирования о факторах риска и внедрения программ по формированию здорового образа жизни у больных хронической болезнью почек.

Факторы риска возникновения и прогрессирования ХБП выявляются для определенных этиологических вариантов данной патологии, в однородных популяциях,

что требует разработки и апробации инструментов стратификации с учетом причины ее развития и этнических, социально-экономических особенностей популяции. Проанализированные данные легли в основу научно-методического обоснования создания системы стратификации и оценки рисков прогрессирования ХБП на примере пациентов с хроническим гломерулонефритом с разработкой скоринговой модели.

Исследование проводилось в рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Научно-методические аспекты совершенствования стратификации и оценки рисков при реализации вторичной профилактики у пациентов с хронической болезнью почек».

Литература:

1. Мухин Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек // Клиническая фармакология и терапия. 2002. т. 11. № 2. С. 58.
2. Рекомендации ВНОК и НОНР «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008, №7. Приложение 3. С.7-37.
3. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.Л., Есаян А.М. ХБП: дальнейшее развитие концепции и классификации // Нефрология. 2007, № 11. С. 7-17.
4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.Л. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения ХБП // Нефрология. 2008, № 12. С. 7-13.
5. Шилов Е.М. Организация работы нефрологической службы в РФ, взаимодействие с ФФОМСом и МЗ РФ. Стандарты, тарифы, национальные клинические рекомендации. 2014. <http://www.myshared.ru/slide/977929/>
6. Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. 2007, № 6. С. 75-78.
7. Bang H., Vupputuri S., Shoham D., Klemmer P., Falk R., Mazumdar M., Debbie G.,

Colindres R., Kshirsagar A. Screening for Occult RENal Disease (SCORED). A Simple Prediction Model for Chronic Kidney Disease // Arch Intern Med. 2007. Vol.167. P. 374-381.

8. Brück K., Stel V.S., Gambaro G. et al. CKD prevalence varies across the European general population // J Am Soc Nephrol. 2016. Vol. 27. P. 2135–2147.

9. Brück K., Jager K.J., Dounousi E. et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review // Nephrol Dial Transplant. 2016. Vol. 31. P. 680.

10.Chen N., Wang W., Huang Y. et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors // Nephrol Dial Transplant. 2009. Vol. 24. P. 2117–2123.

11.Chien K., Lin H., Lee Ch, Hsu H., Lee Y., Chen M. A Prediction Model for the Risk of Incident Chronic Kidney Disease // The American Journal of Medicine.2010. Vol.123. P. 836-846

12.Coresh J., Turin T.C., Matsushita K., Sang Y., Ballew S.H. et al. CKD Prognosis Consortium. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality // JAMA. 2014. Vol. 311, №24. P.2518-2531.

13.Crews D.C., Plantinga L.C., Miller E.R. et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. Hypertension. 2010. Vol. 55.- P. 1102—1109.

14.Duru O.K., Vargas R.B., Kermah D. et al. High prevalence of stage 3 chronic kidney disease in older adults despite normal serum creatinine // J. Gen. Intern. Med. 2009. Vol. 24. P. 86-92.

15.Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy // N Engl J Med. 2013. Vol. 369. P. 1892–1903.

16.Grams M.E., Juraschek S.P., Selvin E. et al. Trends in the prevalence of reduced GFR in the United States: a comparison of creatinine-and cystatin C–based estimates // Am J Kidney Dis. 2013. Vol. 62- P. 253–260.

17.Halbesma N., Jansen D., Heymans M., Stolk R., de Jong P., Gansevoort R. Development and Validation of a General Population Renal Risk Score // Clin J Am Soc Nephrol.2011. Vol.6. P.1731–1738.

18.Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis // PLoS One.2016. Vol.11. e 0158765.

19.Hippisley-Cox J., Coupland C. Predicting the risk of chronic Kidney Disease in men and women in England and Wales: prospective derivation and external validation of the QKidney Scores // BMC Fam Pract. 2010. P.11-49.

20.KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // Kidney International Supplements. 2012, № 2. P. 259–274.

21.Kramer H., Palmas W., Kestenbaum B. et al. Chronic kidney disease prevalence estimates among racial/ethnic groups: the multi-ethnic study of atherosclerosis // Clin J Am Soc Nephrol.- 2008 Vol. 3. P. 1391–97.

22.Kshirsagar A.V., Bang H., Bomback A.S., Vupputuri S., Shoham D.A., Kern L.M., Klemmer P.J., Mazumdar M., August P.A. A simple algorithm to predict incident kidney disease // Arch Intern Med. 2008. Vol. 168, №22. P.2466-2473.

23.Kwon K.S., Bang H., Bomback A.S., Koh D.H., Yum J.H., Lee J.H., Lee S., Park S.K., Yoo K.Y., Park S.K., Chang S.H., Lim H.S., Choi J.M., Kshirsagar A.V. A simple prediction score for kidney disease in the Korean population // Nephrology (Carlton). 2012. Vol.17, №3. P.278-284.

24.Levin A., Tonelli M., Bonventre J., Coresh J., Donner J.A., Fogo A.B., Fox C.S., Gansevoort R.T., Heerspink H.J.L., Jardine M. et al. Global kidney health 2017 and beyond: roadmap for closing gaps in care, research, and policy // Lancet. 2017. pii: S0140-6736(17)30788-2.

25.Mann J.F., Green D., Jamerson K. et al, for the ASCEND Study Group. Avosentan for overt diabetic nephropathy// J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. P. 527–535.

26.Murphy D., McCulloch C.E., Lin F. et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States // Ann Intern Med. 201. Vol. 165. P. 473–481.

27.Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V et al, for the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // N Engl J Med. 2012. Vol. 367. P. 2204–2213.

28.Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M., Manolio T.A., Peterson D., Stehman-Breen C. et

al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors // *JAMA*. 2005. Vol. 293. P.1737-1745.

29. Tangri N., Grams M.E., Levey A.S., Coresh J., Appel L.J., et al. CKD Prognosis Consortium. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis // *JAMA*. 2016. Vol. 315, №2. P.164-174.

30. de Zeeuw D., Akizawa T., Audhya P. et al, for the BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 2492–2503.

References:

1. Mukhin N.A. Sovremennaya nefroprotektivnaya strategiya lecheniya khronicheskikh progressiruyushchikh zabolevaniy pochek [Modern nephroprotective strategy for the treatment of chronic progressive kidney diseases]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical pharmacology and therapy]. 2002. V. 11. № 2. P. 58. [in Russian].

2. Rekomendatsii VNOK i NONR «Funktional'noe sostoyanie pochek i prognozirovaniye serdechno-sosudistogo riska» [Functional state of the kidneys and predicting cardiovascular risk]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2008. №7. Attachment 3. P. 7-37 [in Russian].

3. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.L., Esayan A.M. KhBP: dal'neyshee razvitiye kontseptsii i klassifikatsii [CKD: further development of the concept and classification] // *Nefrologiya* [Nephrology]. 2007. № 11. P. 7-17. [in Russian].

4. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.L. Kontseptsiya faktorov riska v nefrologii: voprosy profilaktiki i lecheniya KhBP [The concept of risk factors in nephrology: issues of prevention and treatment of CKD]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2008, № 12. P. 7-13. [in Russian].

5. Shilov E.M. Organizatsiya raboty nefrologicheskoy sluzhby v RF, vzaimodeystvie s FFOMSom i MZ RF. Standarty, tarify, natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [Organization of the work of the nephrological service in the Russian Federation, interaction with the obligatory medical insurance fund and the Ministry of Health of the Russian Federation.

Standards, Tariffs, National Clinical Recommendations]. 2014. <http://shchshchshchshch-myshared.ru/slide/977929/> [in Russian].

6. Shilov E.M., Fomin V.V., Shvetsov M.Yu. Khronicheskaya bolezn' pochek [Chronic kidney disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2007, № 6. P. 75-78. [in Russian].

7. Bang H., Vupputuri S., Shoham D., Klemmer P., Falk R., Mazumdar M., Debbie G., Colindres R., Kshirsagar A. SCReening for Occult RENal Disease (SCORED). A Simple Prediction Model for Chronic Kidney Disease. *Arch Intern Med*. 2007. Vol.167. P. 374-381.

8. Brück K., Stel V.S., Gambaro G., et al. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol*. 2016. Vol. 27. P. 2135–2147.

9. Brück K., Jager K.J., Dounousi E., et al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. Vol. 31. P. 680.

10. Chen N., Wang W., Huang Y., et al. Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. Vol. 24. P. 2117–2123.

11. Chien K., Lin H., Lee Ch, Hsu H., Lee Y., Chen M. A Prediction Model for the Risk of Incident Chronic Kidney Disease // *The American Journal of Medicine*. 2010. Vol.123. P. 836-846

12. Coresh J., Turin T.C., Matsushita K., Sang Y., Ballew S.H. et al. CKD Prognosis Consortium. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA*. 2014. Vol. 311, №24. P.2518-2531.

13. Crews D.C., Plantinga L.C., Miller E.R. et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension*. 2010. Vol. 55.- P. 1102—1109.

14. Duru O.K., Vargas R.B., Kermah D. et al. High prevalence of stage 3 chronic kidney disease in older adults despite normal serum creatinine. *J. Gen. Intern. Med*. 2009. Vol. 24. P.86-92.

15. Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 1892–1903.

16. Grams M.E., Juraschek S.P., Selvin E. et al. Trends in the prevalence of reduced GFR in

the United States: a comparison of creatinine- and cystatin C-based estimates. *Am J Kidney Dis.* 2013. Vol. 62- P. 253–260.

17. Halbesma N., Jansen D., Heymans M., Stolk R., de Jong P., Gansevoort R. Development and Validation of a General Population Renal Risk Score. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 1731–1738.

18. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016. Vol. 11. e 0158765.

19. Hippisley-Cox J., Coupland C. Predicting the risk of chronic Kidney Disease in men and women in England and Wales: prospective derivation and external validation of the QKidney Scores. *BMC Fam Pract.* 2010. P. 11-49.

20. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International Supplements.* 2012, № 2. P. 259–274.

21. Kramer H., Palmas W., Kestenbaum B. et al. Chronic kidney disease prevalence estimates among racial/ethnic groups: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Vol. 3. P. 1391–97.

22. Kshirsagar A.V., Bang H., Bomback A.S., Vupputuri S., Shoham D.A., Kern L.M., Klemmer P.J., Mazumdar M., August P.A. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168, №22. P. 2466-2473.

23. Kwon K.S., Bang H., Bomback A.S., Koh D.H., Yum J.H., Lee J.H., Lee S., Park S.K., Yoo K.Y., Park S.K., Chang S.H., Lim H.S., Choi J.M., Kshirsagar A.V. A simple prediction score for kidney disease in the Korean population. *Nephrology (Carlton).* 2012. Vol. 17, №3. P. 278-284.

24. Levin A., Tonelli M., Bonventre J., Coresh J., Donner J.A., Fogo A.B., Fox C.S., Gansevoort R.T., Heerspink H.J.L., Jardine M. et al. Global kidney health 2017 and beyond: roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet.* 2017. pii: S0140-6736(17)30788-2.

25. Mann J.F., Green D., Jamerson K. et al, for the ASCEND Study Group. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 527–535.

26. Murphy D., McCulloch C.E., Lin F. et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2011. Vol. 165. P. 473–481.

27. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J.V et al, for the ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012. Vol. 367. P. 2204–2213.

28. Shlipak M.G., Fried L.F., Cushman M., Manolio T.A., Peterson D., Stehman-Breen C. et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 1737-1745.

29. Tangri N., Grams M.E., Levey A.S., Coresh J., Appel L.J., et al. CKD Prognosis Consortium. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA.* 2016. Vol. 315, №2. P. 164-174.

30. de Zeeuw D., Akizawa T., Audhya P. et al, for the BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369. P. 2492–2503.

Контактная информация:

Милячков Кирилл Сергеевич - Высшая школа управления здравоохранения. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес: Российская Федерация, г. Москва, 119261 Ломоносовский Проспект 3 корпус 2 кв. 25

E-mail: info@lit-review.ru

Телефон: +79854619293

Получена: 09 сентября 2017 / Принята: 07 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 614.2-616.4+339.92

ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ОТДЕЛЬНЫХ СТРАНАХ-ЧЛЕНАХ ОРГАНИЗАЦИИ ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОТРУДНИЧЕСТВА И РАЗВИТИЯ

Айгул Е. Тажиева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8983-1868>

Виталий Л. Резник ², <http://orcid.org/0000-0002-2776-6239>

Андрей М. Гржибовский ³⁻⁶, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан;

² Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Алматы, Казахстан;

³ Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия;

⁴ Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

⁵ Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск, Россия;

⁶ Международным казахско-турецкий университет, г. Туркестан, Казахстан.

В данном обзоре проанализирован мировой опыт организации первичной медико-санитарной помощи больным с сахарным диабетом 2 типа в отдельных странах с разным уровнем развития экономики.

Работа представляет собой полусистематический обзор литературы, опубликованной в англоязычных источниках. Поиск статей проводился по следующим ключевым словам: «сахарный диабет 2 типа», «первичная медико-санитарная помощь», «организация экономического сотрудничества и развития» в базах данных PubMed, Medline Complete, Wiley Online Library, SpringerLink, Google scholar, eLibrary, опубликованных за период с 2010 по 2017 годы. Были изучены программные документы Международной диабетической федерации (МДФ), а также Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Во многих странах имеется своя политика по управлению сахарным диабетом 2 типа и существуют определенные подходы, при этом отбор, дифференциация и принятие тех положительных ключевых приоритетов из них позволит улучшить качество и преемственность оказываемой помощи в первичном звене.

***Ключевые слова:** Сахарный диабет 2 типа, первичная медико-санитарная помощь, организация экономического сотрудничества и развития.*

Summary

ORGANIZATION OF PRIMARY HEALTH CARE FOR TYPE II DIABETES PATIENTS IN SELECTED OECD COUNTRIES

Aigul Ye. Tazhiyeva ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8983-1868>

Vitaliy L. Reznik ² <http://orcid.org/0000-0002-2776-6239>

Andrej M. Grjibovski ³⁻⁶, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty, Kazakhstan;

² Kazakh National University n.a. Al-Farabi, Almaty, Kazakhstan;

³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

⁴ Norwegian Institute of Public Health, Norway;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁶ International Kazakh- Turkish University, Turkestan, Kazakhstan.

In this literature review we present international experience in organization of primary health care for Type II diabetic patients in different countries at various stages of economic development.

This is a semisystematic review of literature published in English language literature. Article search was performed using the following key words: «Type II diabetes», primary health care», “OECD” using PubMed, Medline Complete, Wiley Online Library, SpringerLink, Google scholar, eLibrary, published from 2010 to 2017 годы. Also we studied program documents of the International Diabetic Federation and World Health Organization. Many countries have policies related to the management Type II diabetes. Although their relevance to Kazakhstan varies, international experience in some positive aspects of patient selection, differentiation and prioritization has a potential to improve the quality of primary health care.

Keywords: Type 2 diabetes, primary health care, OECD.

Түйіндеме

ЭКОНОМИКАЛЫҚ ЫНТЫМАҚТАСТЫҚ ЖӘНЕ ДАМУШЫ ҰЙЫМДАР ЖЕКЕ МЕМЛЕКЕТТЕРІ – МҮШЕЛЕРІНДЕГІ 2 ТҮРДЕГІ ҚАНТ ДИАБЕТІ НАУҚАСТАРҒА АЛҒАШҚЫ МЕДИКО-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕКТІ ҰЙЫМДАСТЫРУ

Айгул Е. Тажиева ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8983-1868>

Виталий Л. Резник ², <http://orcid.org/0000-0002-2776-6239>

Андрей М. Гржибовский ³⁻⁶, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Қазақ медициналық университеті «ҚДЖМ», Алматы, Қазақстан;

² Аль–Фараби атынд. Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан;

³ Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

⁴ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

⁵ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

⁶ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

Осы шолуда даму деңгейі әртүрлі жеке мемлекеттердегі 2 түрдегі қант диабетімен науқастарға алғашқы медико-санитарлық көмекті ұйымдастырудың әлемдік тәжірибесі талданған. Жұмыс ағылшын – орыс тілді нұсқаларда жарияланған әдебиетті жартылай жүйелі шолудан тұрады. Мақалаларды іздестіру мынадай негізгі сөздер бойынша өткізілді: «2 түрдегі қант диабеті», «алғашқы медико-санитарлық көмек», «экономикалық ынтымақтастықты және дамуды ұйымдастыру» Pub Med, Medline Complete, Wiley Online Library, Springer Link, Google scholar, eLibrary мәліметтер базасында, 2010-2017 жылдар мерзімінде жарияланған. Халықаралық диабеттік федерация (ХДФ) бағдарламалық құжаттары зерделенген болатын, сол сияқты Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ).

2 түрдегі қант диабетін басқару бойынша көптеген мемлекеттерде өздерінің саясаты бар және нақты әдістері бар, сонымен бірге сол оңды негізгі басымдықтарын таңдау, дифференциациясы және қабылдау кезінде олардың алғашқы буында көрсетілетін көмектің сапасын және сабақтастықты жақсартуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: 2 түрдегі қант диабеті 2 типі, алғашқы медико-санитарлық көмек, экономикалық ынтымақтастық және дамушы ұйым.

Библиографическая ссылка:

Тажиева А.Е., Резник В.Л., Гржибовский А.М. Организация первичной медико-санитарной помощи больным сахарным диабетом 2 типа в отдельных странах-членах организации экономического сотрудничества и развития // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 88-98.

Tazhiyeva A.Ye., Reznik V.L., Grijbovski A.M. Organization of primary health care for type II diabetes patients in selected OECD countries. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 88-98.

Тажиева А.Е., Резник В.Л., Гржибовский А.М. Экономикалық ынтымақтастық және дамушы ұйымдар жеке мемлекеттері – мүшелеріндегі 2 түрдегі қант диабеті науқастарға алғашқы медико-санитарлық көмекті ұйымдастыру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 88-98.

Введение

Во многих странах имеется своя политика по управлению сахарным диабетом 2 типа и существуют определенные подходы, при этом отбор, дифференциация и принятие тех положительных ключевых приоритетов из них позволит улучшить качество и преемственность оказываемой помощи в первичном звене.

Стратегия поиска

Данная работа представляет собой полусистематический обзор литературы, опубликованной в англо- и русскоязычных источниках. Поиск статей проводился по следующим ключевым словам: «сахарный диабет 2 типа», «первичная медико-санитарная помощь», «организация экономического сотрудничества и развития» в базах данных PubMed, Medline Complete, Wiley Online Library, SpringerLink, Google scholar, eLibrary, опубликованных за период с 2010 по 2017 годы. Были изучены программные документы Международной диабетической федерации (МДФ), а также Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Результаты.**Распространенность сахарного диабета II типа**

Показатели распространенности сахарного диабета 2 типа и его осложнений позволяют провести анализ и оценку оказываемой медицинской помощи и определить затраты на лечение. Большинство медицинских работников и многие исследователи опираются и представляют данные о заболеваемости с базы данных Всемирного банка, данных ОЭСР, Международной диабетической федерации и Национального регистра в соответствии с регионами. Существующие различия между статистическими показателями распространенности диабета в мире определяет необходимость проведения

целенаправленных исследований для выявления истинной и детальной картины распространенности патологии, которые были бы использованы в качестве научной основы для планирования соответствующих оздоровительных, лечебных и профилактических мероприятий. В 2015 году распространенность диабета среди населения в возрасте 20-79 лет в среднем по ОЭСР составила - 8,6%. (Рисунок 1) [6].

Социально-экономические условия в раннем периоде жизни могут выступать как долгосрочные последствия развития сахарного диабета 2 типа [20]. На развитие преддиабета и сахарного диабета 2 типа в зрелом и пожилом возрасте влияют социально-экономические условия в раннем возрасте. Проведенное Ivonne P.M. и соавторами исследование показало, что в раннем возрасте участники исследования с низким социально-экономическим статусом в 1,56 раза имели более высокие шансы преддиабета (95% (ДИ) 1.21-2.02) и в 1,61 раза больше шансы заболеть диабетом 2 типа (95% (ДИ) 1.31-1.99) [5].

В кросс-секционном исследовании проведена оценка взаимосвязи между социально-экономическим статусом (SES) и осложнениями сахарного диабета 2 типа (ретинопатия и нефропатия), среди молодежи в Японии, в котором приняли участие 782 больных с 2 типом диабета (525 мужчин, 257 женщин), в возрасте 20-40 лет. В результате исследования было установлено, что низкий социально-экономический статус с большей вероятностью связан с развитием осложнений диабета 2 типа у лиц молодого возраста. Эти данные свидетельствуют о необходимости улучшения политики в области здравоохранения, уменьшения социально-экономического неравенства [9].

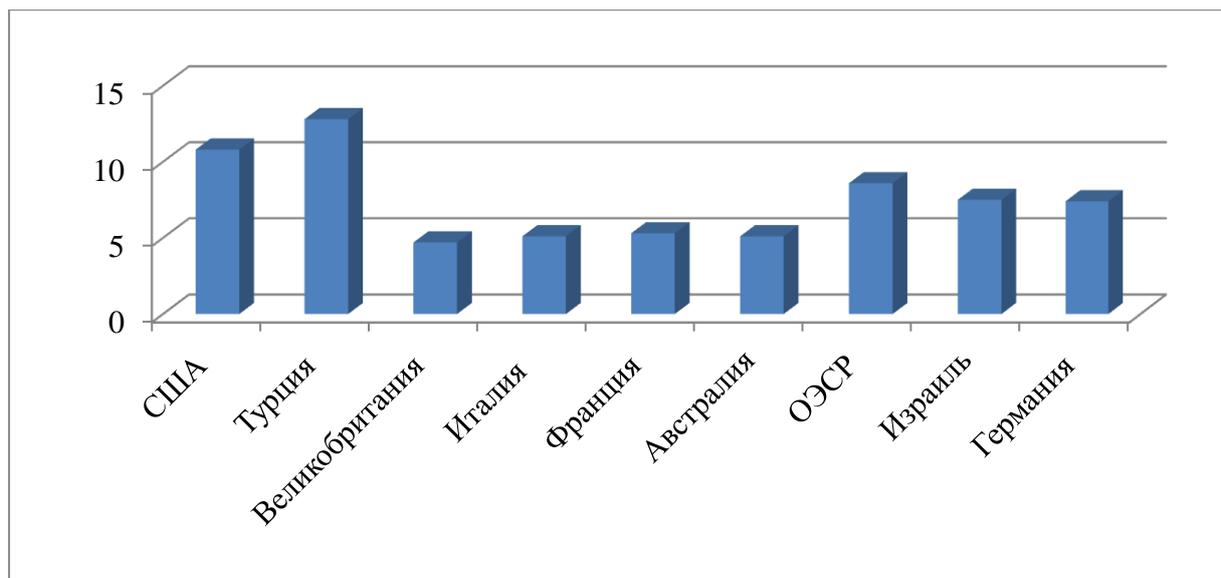


Рисунок 1. Распространенность сахарного диабета среди лиц 20-79 лет в отдельных странах - членах ОЭСР (источник:

<http://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.DIAB.ZS?end=2015&locations=IMOE&start=2015&view=bar>)

При сахарном диабете 2 типа пациенту часто приходится посещать медицинские организации и тратить значительные средства на получение необходимой помощи. Для разработки программы и планов действий в отношении диабета первостепенной задачей системы здравоохранения является изучение и оценка ситуации в стране. В первую очередь, необходимо привести показатели по проводимым мероприятиям или вмешательствам в отношении диабета, на втором этапе оценивается охват населения основным вмешательством в соответствии с доказательной базой на популяционном и индивидуальном уровнях. При этом проводимые вмешательства должны оцениваться по системе «светофора», как широкие (охват более 75%), умеренные (25-75%) и ограниченные (менее 25%). Предложенная система позволяет провести анализ и оценку мероприятий, направленных на ранее выявление заболевания с последующим его наблюдением, также включает вопросы просвещения пациентов, питания, физической активности, профилактику осложнений, контроля глюкозы и артериальной гипертензии. Третий этап включает изучение 15-ти препятствий или трудностей, которые ограничивают проведение вмешательств по поводу диабета, на четвертом этапе приводятся инноваций и

примеры передовой практики в системе здравоохранения и на последнем, пятом этапе даются рекомендации в виде программы, в котором определены приоритетные меры и конкретные условия для каждой отдельно взятой страны. Правильная организация своевременной медицинской помощи больным диабетом 2 типа будет иметь не только социальную, но и экономическую эффективность [4]. Министерство здравоохранения Великобритании для улучшения качества оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом в 2001 году в рамках национальной диабетологической службы (National Service Framework for diabetes) разработала 12 стандартов, внедрение которых привело к получению полной информации об оказании медицинской помощи больным и выявлению ее недостатков [14]. Во всех странах ОЭСР диабет является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, слепоты, почечной недостаточности и ампутации нижних конечностей [13].

Проведение мониторинга потенциально предотвратимых госпитализаций при диабете является одним из ключевых показателей оценки качества первичной помощи [24,35]. Проведенное исследование с участием 23 стран показало, что, несмотря на развитую систему первичной медико-санитарной

помощи, существенное уменьшение числа госпитализированных пациентов с диабетом не наблюдалось [37]. В связи с неконтролируемой формой сахарного диабета в Венгрии и Германии отмечено значительное увеличение госпитализации пациентов в стационары, что определяет необходимость усиления деятельности первичной медико-санитарной помощи [23].

Как было определено в Алма-Атинской декларации (ВОЗ, 1978), первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой действенной, эффективной и справедливой работы всех систем здравоохранения. Развитие межсекторального подхода, ориентированного на конечные результаты программы и инвестиции в здравоохранении, партнерство, усиление первичной медико-санитарной помощи, особенно на семейном и коммунальном уровне подразумевает комплексность и неразрывность клинической медицины, укрепления здоровья и общественной ответственности за здоровье населения.

Мировой опыт организации первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) больным с диабетом 2 типа

Улучшение здоровья и благосостояния людей с диабетом требует постоянных действий на всех уровнях, включающий политику, программу, клиническую практику и участие самого пациента. J. Sonya Naw и соавт. изучили эффективность стратегии и их способы измерения по улучшению качества оказания помощи и снижению осложнения при сахарном диабете, при котором были определены три основные цели, обеспечения медицинской помощи на высоком уровне, улучшение здоровья населения и снижение затрат. [15].

В основном больным с диабетом оказывается помощь в амбулаторных условиях. Важность регулярной оценки амбулаторной диабетической помощи для больных с диабетом необходима для поддержания оптимального уровня контроля глюкозы и мониторинга факторов риска острых и хронических осложнений. Компоненты медицинского обслуживания

включают структуру, процессы и результаты [25]

Многокомпонентные специализированные и организационные вмешательства могут повысить эффективность работы медицинских работников в управлении пациентами с диабетом. Медсестрам отведена важная роль в улучшении управления диабетом, особенно во вмешательствах ориентированных на пациента: обучение, соблюдение приверженности лечению [26]

Повышение качества лечения диабета является ключевой стратегией в странах с низким и средним уровнем дохода [8]. Институт медицины определила шесть параметров улучшения качества системы здравоохранения: 1. безопасность 2. эффективность 3. пациент-ориентированность 4. своевременность оказания помощи 5. снижение затрат и 6. справедливость. Большие наборы данных здравоохранения дают возможность оценить качество в этих областях [16].

Kringos et al. и соавт. проанализировали опыт первичной медико-санитарной помощи в 27 европейских странах, в качестве критериев оценки были выбраны следующие показатели: управление, финансовые и кадровые ресурсы, доступность всесторонность, непрерывность, координация медицинской помощи. Авторами было установлено, что в Великобритании и Нидерландах первичная медико-санитарная помощь организована на высоком уровне, в то время как во Франции, Германии, Норвегии, Швеции и Швейцарии по оценкам имели средний уровень [19].

По результатам кросс-секционного исследования с участием 20 045 респондентов из 11 стран ОЭСР (Австралия, Канада, Франция, Германия, Нидерланды, Новая Зеландия, Норвегия, Швеция, Швейцария, Великобритания, США) было установлено, что индикаторами оценки качества оказания первичной медико-санитарной помощи в разных странах могут выступать удовлетворенность пациентов, при этом при анализе необходимо учитывать возраст, пол контингента, состояние здоровья, наличие хронического заболевания и уровень дохода [22].

Michaela Schunk и соавт. провели сравнительный анализ качества жизни людей имеющих диабет 2 типа и людей без диабета, в исследовании участвовали 5367 человек в возрасте 45-74 лет. В среднем за период наблюдения 8,7 лет было отмечено ежегодное снижение показателей качества жизни, в частности физического компонента - 0,27-0,32 и психологического компонента - 0,34-0,38 в группе с диабетом по сравнению без диабета [28].

Ali M.K. et al. и соавт. установлена эффективность многокомпонентной стратегии в улучшения качества лечения диабета даже в клиниках с ограниченными ресурсами [1].

В 2009 году Центральным комитетом по диабетической службе в Гонконге были приняты следующие стратегии по сахарному диабету, направленных на обеспечение доступности помощи в системе общественного здравоохранения:

- информация об обслуживании пациентов собирается и анализируется с помощью электронной системы клинического управления;

- для обеспечения медицинской помощи при диабете и сбора клинических данных созданы клинические модули в системе клинического управления;

- впервые в 2013 году опубликованы корпоративные клинические руководства по лечению сахарного диабета 2 типа, который пересматривается и обновляется на сегодняшний день;

- крупномасштабные программы по улучшению лечения диабета, включающая многодисциплинарную программу оценку рисков и программа управления диабетом (RAMP-DM), а также структурированная программа расширения возможностей пациентов (PER)

- регулярный мониторинг показателей эффективности.

Кроме того, в Руководстве по организационной клинической практике установлен стандарт медицинской помощи, охватывающий следующие области: (1) диагностика; (2) минимальные процессы в амбулаторном лечении; (3) самоменеджмент пациента как неотъемлемый компонент управления; (4) снижение уровня глюкозы; (5)

контроль сердечно-сосудистых факторов; (6) регулярный скрининг на диабетические осложнения с интервалом от 1 до 3 лет и (7) стационарное лечение гипергликемических состояний [21].

Система оказания медицинской помощи с сахарным диабетом в США, Великобритании и Германии согласно нормативу времени организована по-разному, в США больному с диабетом врачи уделяют в среднем - 17 минут, в Германии - 9,5 минут, тогда как в среднем на консультацию тратят 10 минут врачи в Великобритании. Между тем, в Германии врачи консультируют пациентов реже (3,7 дня), чем врачи в Великобритании (10,9 дней) и врачи США (15,7 дней). Представленные различия по времени консультации, вероятно, связаны с существующими подходами в системе здравоохранения в отношении пациентов с сахарным диабетом 2 типа [18].

Опыт Австралии. В стране функционируют диабетологические центры эндокринологические отделения в крупных госпиталях, с 1937г. осуществляет свою деятельность Диабетическая ассоциация. В Австралии внедрена многоаспектная федеральная программа «Национальная диабетическая стратегия (NDSS)», которая осуществляет контроль за пациентами по соблюдению надлежащего лечебного, профилактического режима и самоконтроля. Врачи общей практики оказывают медицинскую помощь 10-20% больным сахарным диабетом среди всего обслуживаемого населения. Периодичность осмотра больных с диабетом осуществляется по следующим показателям: общий анализ крови и мочи не реже 1 раза в год, измерение артериального давления при каждом посещении, определение уровня гликизированного гемоглобина (HbA1c) каждые 3-6 месяцев, контроль массы тела не реже 1 раза в 2-3 месяца, осмотр офтальмолога каждые 6-12 месяцев, осмотр стоп каждые 6 месяцев. Консультация эндокринолога осуществляется на платной основе, большинство пациентов направленные в диабетический центр при госпиталях на консультацию к эндокринологу приходится долго ожидать приема врача примерно 2-3 месяца, при этом у пациентов

отсутствует право выбора врача. На практике госпитализация пациентов не предусмотрена даже в лечебно-профилактических целях [34].

Опыт США. Американская диабетическая ассоциация (2017г.) согласно уровням доказательности (А, В, С, D, E) определила ключевые рекомендации по укреплению здоровья и сокращение неравенства населения: Планирование медицинской помощи должно осуществляться на основе модели оказания помощи при хронических заболеваниях, что подчеркивает важность взаимодействия между междисциплинарной группой и пациентом (уровень доказательности - А). Групповой подход, участие сообщества, реестр пациентов и удовлетворения потребностей пациентов (уровень доказательности - В). При принятии решения о лечении больного следует учитывать следующие факторы: уровень дохода, потенциальную нехватку продовольствия, стабильность жилья и финансовые барьеры, и применять эту информацию к решениям о лечении (уровень доказательности – А). Пациентов следует направлять на местные ресурсы общины, когда они доступны. Доступность и поддержка врачей, специалистов общественного здравоохранения пациентам (уровень доказательности – А) [2]

В проведенном систематическом обзоре (16 исследований) установлена эффективность модели оказания помощи Chronic Care Model при сахарном диабете в условиях первичной медико-санитарной помощи [29].

Опыт Италии. Население страны охвачено государственным медицинским страхованием. Первичную медико-санитарную помощь при сахарном диабете оказывают врачи общей практики. Rossi MCE. и соавт. провели исследование с участием более 5000 пациентов в Италии. По результатам исследования подтверждено наличие связи между качеством лечения и развитием долгосрочных исходов, как развитие сердечно-сосудистых осложнений [27].

С 2004 года Итальянская ассоциация диабетологов (AMD) для снижения заболеваемости населения диабетом собирает и формирует информацию о

пациентах и показателях клиник. В настоящее время ассоциация включает 250 клиник по всей Италии и охватывает 400 тыс. пациентов с диабетом 1 и 2 типа. Собранные данные о качестве обслуживания, сравниваются с золотыми стандартами, установленными путем определения лучших центров, работающих в одной и той же системе здравоохранения в аналогичных условиях. Этот подход представляет собой ключевую особенность непрерывных усилий по повышению качества, осуществляемых в Италии. Результаты затем публикуются на странице сайте ассоциации, и обсуждаются на ежегодном собрании. Проект осуществляется без выделения дополнительных ресурсов и доказала свою эффективность в улучшении показателей, которое было отражено в промежуточных результатах [32]. В 2006 году в Италии был утвержден Национальный план профилактики «PASSI», целью которого является непрерывное наблюдение за населением в возрасте 18-69 лет болеющих сахарным диабетом. Данная программа содержит информацию о распространенности диабета, географических особенностях и о факторах риска [7].

Опыт Турции. 87% населения Турции имеет медицинскую страховку. По сравнению с Европой (33), обеспеченность врачами составляет – 171 на 100 тыс. населения. В стране сотрудничают государственные и частные медицинские организации для проведения клинических исследований в отношении пациентов с диабетом [17].

Опыт Израиля. С 1997 года в Израиле осуществляется программа по борьбе с диабетом под руководством одной из крупнейших страховых компаний Clalit Health Services, на данный момент охват населения составляет 100%. Данная система включает адаптированные клинические руководства, программу по непрерывному медицинскому обучению, программное обеспечение в виде национальных электронных медицинских записей помогающих медицинским работникам в принятии клинических решений относительно больного. Преимуществом системы является то, что медицинские работники могут больше проводить время с пациентами, за счет уменьшения

дублирования тестирования и ненужных процедур, при этом сокращаются расходы. Основываясь главным образом на показателях качества программы по борьбе с диабетом, в 2004 году в стране была создана Национальная программа. На сегодняшний день программа имеет положительные результаты: доля людей с диабетом, получающих приборы для измерения сахара в крови увеличилось в четыре раза. Кроме этого, наблюдается улучшение показателей уровня холестерина и уровня глюкозы в крови: доля людей с диабетом, находящихся в хорошем контроле возросла с 28% в 1999 году до 53% в 2007 году [12].

Опыт Великобритании. По результатам исследования с участием 824 взрослых пациентов и 207 врачей общей практики было установлено, что структурированный групповой курс обучения ориентированный на пациента по самоконтролю диабета имела большой успех в потере веса и прекращения курения, также имел экономическую эффективность. В этой связи была разработана образовательная программа, «Диабетическое образование и самоконтроль для больных с диабетом и у впервые диагностированных» (DESMOND). DESMOND - это структурированная программа обучения и управления заболеванием, разработанная для людей с впервые диагностированным диабетом 2 типа, которая определяет риски для здоровья и направлена на разработку персонализированных целей, а также включает эмоциональную и социальную поддержку. Данная программа была адаптирована в Нидерландах, в Австралии [10].

Опыт Франции. Управление хроническими заболеваниями, в частности сахарным диабетом является одним из основных приоритетов французской системы медицинского страхования (CNAMTS), в рамках которого пациенты обеспечиваются бесплатно лекарственными препаратами. Для улучшения состояния здоровья и качества жизни людей с диабетом, а также за счет снижения частоты осложнений и сопутствующих заболеваний сокращение расходов на здравоохранение внедрена Национальная программа психологической

поддержки и медицинской консультации «SOPHIA». Программа SOPHIA направлена на предоставление персонализированных консультаций по вопросам здоровья, питания, физической активности, самоконтроля глюкозы, осуществляемые через телефонные звонки и через программное обеспечение (web-based support). Следует отметить, что в стране не ведется национальный реестр пациентов с диабетом, для улучшения координации и оказания помощи при хронических заболеваниях, в том числе с сахарным диабетом необходимо внести системные изменения, совершенствовать методы профилактики, мониторинга и сокращения частоты осложнений [3, 33].

Опыт Германии. От общего объема расходов на здравоохранения примерно 14,2% приходится на лечение пациентов с диабетом, при наличии микро- и макрососудистых осложнений больной обходится стране 4,1 раза больше по сравнению с не болеющими. В Германии система обязательного медицинского страхования (SHI) состоит из 115 больничных касс, которые являются некоммерческими страховыми компаниями и покрывают стационарное и амбулаторное лечение, также обеспечивает лекарственными средствами. Затраты на лечение 1 больного с диабетом в среднем составляют 5,7 тыс. евро [30,36]. На уровне первичной медико-санитарной помощи в стране внедрена общенациональная программа по профилактике болезней, в том числе Национальная программа по борьбе с диабетом. В стране действует Реестр пациентов, внедрены клинические протоколы [11].

Сравнение показателей оценки качества эффективности проводимых мероприятий в разных странах в условиях первичной медико-санитарной помощи является методологически сложной задачей, поскольку страны предоставляют информацию с различных баз данных, источники данных и принципы сбора данных неясны, при этом клинические показатели качества разбросаны, при отсутствии достаточного научного подтверждения достоверности и надежности конкретных показателей, все это ограничивает возможность проведения прямых

межстрановых сопоставлений. Большие различия по-прежнему существуют не только в отношении качества первичной медико-санитарной помощи в Европе, но и в том, как она измеряется [31].

Заключение

Сахарный диабет относится к социально-значимым заболеваниям и изучение вопросов эффективной борьбы с заболеванием, опыта на примере отдельных стран организации экономического сотрудничества и развития на уровне первичной медико-санитарной помощи может быть полезным для формирования оптимальной политики, целевых программ и рационального распределения финансовых ресурсов здравоохранения Республики Казахстан.

Источник финансирования. Проведенное исследование выполнялось в рамках программы докторантуры по специальности «Общественное здравоохранение» в Казахском медицинском университете «ВШОЗ» и не предполагает источники финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией представленной статьи.

Литература:

1. Ali M.K., Singh K., Kondal D., Devarajan R., Patel S.A., Shivashankar R., Ajay V.S., Unnikrishnan A.G., Menon V.U. Effectiveness of a Multicomponent Quality Improvement Strategy to Improve Achievement of Diabetes Care Goals: A Randomized Controlled Trial // *Ann Intern Med.* . Vol. 20. P. 399-408.
2. American Diabetes Association *Standards of Medical Care in Diabetes. Promoting Health and Reducing Disparities in Populations* // *Diabetes Care.* 2017 Vol. 40 (Suppl. 1): P. 6-10.
3. Chevreur K., Brigham K., Bouché C. The burden and treatment of diabetes in France // *Global Health.* 2014. Vol. 10. P.6.
4. De Coster V.A. Challenges of type 2 diabetes and role of health care social work: a neglected area of practice // *Health Soc Work.* 2001. Vol. 26. P. 26-37.
5. Derks I.P., Koster A., Schram M.T., Coen D.A., Stehouwer P.C., Dagnelie M., Boosma H. The association of early life socioeconomic

conditions with prediabetes and type 2 diabetes: results from the Maastricht study // *Int J Equity Health.* 2017. Vol. 16. P. 61

6. Diabetes prevalence (% of population ages 20 to 79) International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas.* http://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.DIAB.ZS?end=2015&locations=OEUS&name_desc=true&start=2015&view=bar (Дата обращения: 10.06.2017)

7. Erwin P. Klein Wooltnuis Screening for type 2 diabetes mellitus, *The Cochrane Library* 2005 DOI: 10.1002/14651858.CD005266 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005266/full> (Дата обращения: 12.07.2017)

8. Flood D., Douglas K., Goldberg V., Martinez B., Garcia P., Catherine Arbour M., Rohloff P. A quality improvement project using statistical process control methods for type 2 diabetes control in a resource-limited setting // *Int J Qual Health Care* 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzx051>

9. Funakoshi M., Azami Y., Matsumoto H., Ikota A., Ito K., Okimoto H., Shimizu N., Tsujimura F., Fukuda H., Miyagi C., Osawa S., Osawa R., Miura J. Socioeconomic status and type 2 diabetes complications among young adult patients in Japan // *PLoS One.* 2017. Vol.12 P. e0176087.

10. Gillett M., Dallosso H.M., Dixon S. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis // *BMJ.* 2010. Vol. 341. C. 4093.

11. Glasgow R.E., Nelson C.C., Whiteside H., King D.K. Use of the Patient Assessment of Chronic Illness care (PACIC) with diabetic patients // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 2655–2661.

12. Goldfracht M., Levin D., Peled O. Twelve-year follow-up of a populationbased primary care diabetes program in Israel // *Int J Quality Health Care.* 2011. Vol. 236. P. 674–681.

13. Greenfield S., Nicolucci A., Mattke S. Selecting indicators for the quality of diabetes care at the health systems level in OECD countries // *Int J Qual Health Care.* 2006. Vol. 18 (Suppl 1). P. 26-30.

14. *Guidance National service framework: diabetes*

- <https://www.gov.uk/government/publications/national-service-framework-diabetes> (Дата обращения: 10.06.2017)
15. *Haw J.S., Narayan K.M.V., Ali M.K.* Quality improvement in diabetes—successful in achieving better care with hopes for prevention // *Ann New York Acad Sci.* 2015. Vol. 1353. P. 138–151.
16. *Hinton W., Liyanage H., Mc Govern A., Liaw S.T., Kuziemyk C., Munro N., de Lusignan S.* Measuring Quality of Healthcare Outcomes in Type 2 Diabetes from Routine Data: a Seven-nation Survey Conducted by the IMIA Primary Health Care Working Group. Primary Health Care Informatics Working Group Contribution to the Year Book of Medical Informatics 2017. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-005> (Дата обращения: 11.07.2017)
17. *Innovating diabetes care in Turkey* <http://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/Sustainability/documents/blueprint-innovating-diabetes-care-in-turkey-uk.pdf> (Дата обращения: 12.07.2017)
18. *Knesebeck O., Gerstenberger E., Link C., Marceau L., Roland M., Campbell S., Siegrist J., Cruppé W., McKinlay J.* Differences in the diagnosis and management of type 2 diabetes in three countries (US, UK and Germany): results from a factorial experiment // *Medical Care.* 2010. Vol. 48. P. 321–326.
19. *Kringos D., Boerma W., Bourgueil Y.* The strength of primary care in Europe: an international comparative study // *Br J General Practice.* 2013 Vol. 63. P. 742-750.
20. *Kuh D., Ben-Shlomo Y., Lynch J., Hallqvist J., Power C.* Life course epidemiology // *J Epidemiol Community Health.* 2003. Vol. 57. P. 778–783.
21. *Lau I.T.* Clinical Practice Guideline to Guide a System Approach to Diabetes Care in Hong Kong // *Diabetes Metab J.* 2017. Vol. 41. P. 81-88.
22. *Macinko J., Guanais F.C.* Population experiences of primary care in 11 Organization for Economic Cooperation and Development countries // *Int J Qual Health Care.* 2015. Vol. 6. P. 443-50.
23. *OECD, Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care, in OECD Health Policy Studies.* 2015, OECD Publishing: Paris. P.-91
- <http://www.oecd.org/els/cardiovascular-disease-and-diabetes-policies-for-better-health-and-quality-of-care-9789264233010-en.htm> (Дата обращения: 10.06.2017)
24. Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Health Policy Studies - Improving Value in Health Care: Measuring Quality.* 2010. Available from <http://www.oecd.org/health/measuringquality> (Дата обращения: 10.06.2017)
25. *Pihoker C., Forsander G., Wolfsdorf J., Klingensmith G.J.* The delivery of ambulatory diabetes care: structures, processes, and outcomes of ambulatory diabetes care. *Pediatr Diabetes* 2008; 9:609-20.
26. *Renders C.M., Valk G.D., Griffin S.J., Wagner E., van Eijk J.T.M., Assendelft W.J.J.* Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings Intervention Review The Cochrane Library DOI: 10.1002/14651858.CD001481
27. *Rossi M.C.E., Lucisano G., Comaschi M., AMD-QUASAR Study Group.* Quality of diabetes care predicts the development of cardiovascular events: results of the AMD-QUASAR study // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. P. 347-352.
28. *Schunk M., Reitmeir P., Rückert-Eheberg I.M., Tamayo T., Schipf S., Meisinger C., Peters A., Scheidt-Nave C., Ellert U., Hartwig S., Kluttig A., Völzke H., Holle R.* Longitudinal change in health-related quality of life in people with prevalent and incident type 2 diabetes compared to diabetes-free controls // *PLoS One.* 2017. Vol.12. P. e0176895.
29. *Stellefson M., Dipnarine K., Stopka C.* The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review // *Preventing Chronic Disease.* 2013. Vol. 10. P. E26.
30. *Stock S.A., Redaelli M., Lauterbach K.W.* Disease management and health care reforms in Germany: does more competition lead to less solidarity? // *Health Policy.* 2007. Vol. 80. P. 86–96.
31. *Suija K., Kivisto K., Sarria-Santamera A., Kokko S., Liseckiene I., Bredehorst M., Jaruseviciene L., Papp R., Oona M., Kalda R.* Challenges of audit of care on clinical quality indicators for hypertension and type 2 diabetes across four European countries // *Family Practice.* 2015. Vol. 32. P. 69-74.

32. The AMD Annals 2010 Working Group & Cimino A, Fava D, Giorda CB et al. AMD Annals 2010: Quality Indicators in Diabetes Care in Italy. 2010. Available from: http://infodiabetes.it/files/Annali_2010_inglese_II.pdf (Дата обращения: 12.07.2017)

33. The diabetes epidemic and its impact on Europe. European diabetes leadership forum. Copenhagen. 2012

34. The Royal Australian College of General Practitioners. A systems approach to the management of diabetes: a guide for general practice networks. Melbourne: RACGP, 2010.

35. The World Bank Group, The State of Health Care Integration in Estonia. Summary Report. 2015, The World Bank Group; Estonian Health Insurance Fund

36. *Tuffs A.* Chronic disease management programmes are criticised by doctors // *BMJ.* 2002. Vol. 325. P. 356.

37. *van Loenen T., Faber M.J., Westert G.P., van den Berg M.J.* The impact of primary care organization on avoidable hospital admissions for diabetes in 23 countries // *Scand J Primary Health Care.* 2016. Vol. 34. P. 5-12.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Университета г. Осло, Норвегия; Заведующий ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясяви, г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).

Получена: 26 сентября 2017 / Принята: 25 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.127-005.8

КОММЕНТАРИИ К ЕВРОПЕЙСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 2017 ГОДА

Ахметжан М. Галимжанов, <http://orcid.org/0000-0002-1605-9512>

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра интернатуры по терапии,
г. Семей, Республика Казахстан

Аннотация

В 2017 году были опубликованы обновленные Европейским рекомендациям по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В статье были проанализированы все новые и измененные рекомендации в плане возможности их применения в нашей стране.

Цель исследования: выявление в европейских рекомендациях 2017 года обновленных положений, основанных на обширной доказательной базе и применимых в условиях здравоохранения Республики Казахстан (РК).

Материалы и методы: первым этапом работы было проведение сравнительного анализа европейских рекомендации 2017 года с ее старой версией 2012 года. С целью выявления возможности применения данных рекомендации в Казахстане был выполнен поиск азиатских и казахстанских исследований в онлайн-ресурсах PubMed, Cochrane Library, Trip, ScienceDirect. Поисковые запросы формировались с использованием ключевых слов: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, рекомендации, коронарография, стентирование.

Результаты и выводы: рекомендации ЕОК 2017 года отличаются внедрением существенных нововведений, которые можно сгруппировать в следующие пункты:

1. сочетание ПБПНПГ с клиническими симптомами ишемии миокарда являются показаниями для проведения экстренной КАГ;
2. пересмотрены временные индикаторы качества оказания помощи пациентам с ИМПST, что будет важным в условиях РК;
3. повысился класс рекомендации по предпочтительному использованию лучевого доступа от IIa к IA, что также подтверждается многочисленными исследованиями в Азии;
4. рутинная аспирационная тромбэктомия строго не рекомендуется, и эта рекомендация обоснована в странах Азии;
5. подчеркнута важность предпочтительного использования СЛП нового поколения по сравнению с ГМС, и эта рекомендация применима в Азии, хотя с меньшим уровнем доказательности;
6. рутинное использование отсроченного стентирования строго не рекомендуется, что является обоснованным в условиях Азии;
7. рутинное ЧКВ ИСА строго не рекомендуется у стабильных пациентов через 48 часов и более после начала симптомов;
8. рутинная реваскуляризация не связанных с инфарктом артерии может быть рассмотрена перед выпиской из стационара, и эта рекомендация применима в Азии, хотя с меньшим уровнем доказательности;
9. оксигенотерапия показана лишь при гипоксемии StO₂ <90% (IC) и рутинная оксигенотерапия строго не рекомендована (III);

10. подчеркнута важность активной липидоснижающей терапии в зависимости от уровня липопротеинов низкой плотности, что доказало свою обоснованность в реальных клинических условиях стран Азии;

11. Подчеркнута безопасность ранней выписки пациентов из стационара, однако возможность применения данной тактики в РК требует дополнительных исследований.

Таким образом, в РК назрела явная необходимость проведения высококачественных исследований для выработки собственных достоверных клинических протоколов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, рекомендации, коронарография, стентирование.

Summary

COMMENTS ON 2017 EUROPEAN GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ST-SEGMENT ELEVATION

Akhmetzhan M. Galimzhanov, <http://orcid.org/0000-0002-1605-9512>

**Semey State Medical University,
The Department of internship in internal medicine,
Semey, Kazakhstan.**

Updated European guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation were published in 2017. All the new and changed recommendations were analysed in order to investigate the possibility of their application in our country.

Objective: to reveal essential evidence-based updated points of the 2017 guidelines that can be implemented in the settings of Kazakhstan health care system.

Materials and methods: the first stage of the review was performing a comparative analysis of old (2012) and updated versions of the European guidelines. Then, to investigate the possibility of their application in our country, the search of Asian and Kazakhstan trials was carried out in PubMed, Cochrane Library, Trip, ScienceDirect. To build search queries, the following key words were used: acute coronary syndrome, myocardial infarction, guidelines, coronary angiography, stenting.

Results and conclusions: Aforementioned document is remarkable for inclusion of new essential recommendations, which can be listed in the next statements:

1. the combination of right bundle branch block with clinical symptoms of myocardial ischaemia is an indication for urgent coronary angiography;
2. time quality indicators of care for patients with acute myocardial infarction have been reassessed, which will be crucial for Kazakhstan;
3. the recommendations on preferred use of radial access have been strengthened from IIa to IA, which is supported by numerous investigations in Asia;
4. routine thrombus aspiration is not recommended, and this strategy is proved in Asia;
5. the recommendation on preferred stenting with new-generation drug-eluting stents compared with bare-metal stents is underscored, and this recommendation is reasonable in Asia, although with a weaker level of evidence;
6. routine use of deferred stenting is not recommended, and this strategy is proved in Asia;
7. routine percutaneous coronary intervention of an infarct-related artery is not recommended in stable asymptomatic patients after 48 hours from symptoms onset;
8. routine revascularization of non-infarct-related lesions should be considered in patients with multivessel disease before hospital discharge, and this recommendation is reasonable in Asia, although with a weaker level of evidence;
9. oxygen is indicated in patients with hypoxaemia $\text{SaO}_2 < 90\%$ (IC) and routine oxygen is not recommended (III);

10. the importance of aggressive lipid-lowering therapy depending on the level of low-density lipoprotein has been underlined, and this strategy proved its effectiveness in real-world clinical settings in Asian countries;

11. the safety of early discharge has been emphasized, but the possibility of implementation of this strategy in Kazakhstan should be elucidated in further studies.

Overall, there is a strong necessity for performing high-quality trials in Kazakhstan in order to compose own valid clinical guidelines.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, guidelines, coronary angiography, stenting.

Тұжырым

ST-СЕГМЕНТ КӨТЕРІЛУМЕНЕН МИОКАРД ИНФАРКТПЕН НАУҚАСТАРДЫ ЖҮРГҮЗУ БОЙЫНША 2017 ЖЫЛДЫҢ ЕУРОПАЛЫҚ ҰСЫНЫМДАР ТУРАЛЫ БАЯНДАУ

Ахметжан М. Галимжанов, <http://orcid.org/0000-0002-1605-9512>

Семей Мемлекеттік Медицина Университеті,
Терапия бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қ., Қазақстан.

2017 жылда ST-сегмент көтерілуменен миокард инфарктпен науқастарды жүргүзу бойынша жанартылған Еуропалық ұсынымдар жарияланған. Бұл мақалада осы ұсынымдардың жанартылған тұстары және біздің елімізде осы нұсқауларды пайдалану мүмкіндіктері туралы баяндалған.

Зерттеу мақсаты: ауқымды дәлелді базасында негізделген 2017 жылдың ұсыныстардың негізгі түінділерді анықтау және оларды Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесінде қолдану мәселерді зерттеу.

Құралдар мен әдістер: біріншіден, ескі (2012 жылдың) және жанартылған (2017 жылдың) Еуропалық ұсынымдар арасында салыстырмалы талдау жүргізілген. Біздің елімізде осы нұсқауларды пайдалану мүмкіндіктерді зерттеу үшін PubMed, Cochrane Library, Trip, ScienceDirect онлайн-ресурстарда Қазақстандық және Азиялық зертеулер арасында жүйелі түрде іздеу орындалған. «Жедел коронарлы синдром, миокард инфаркті, нұсқаулар, коронарография, стентирование» шешуші сөздерді пайдалана отырып, іздеу сұраныстар қалыптастырылған.

Нәтижелер мен қорытындылар: бұл құжат елеулі ұсыныстарды енгізумен ерекшеленеді. Бұл жаңалықтарды мынадай тармақтарға топтауға болады:

1. Гисс шоғыры оң аяқшаның толық блокадасы және миокард ишемия симптомдар қатарласып келген жағдайы науқасты жедел коронарографияға жіберу негізі болып табылады;
2. миокард инфарктпен науқастарға көмек көрсету жүйісіннің уақыт сапа индикаторлар қайта қаратылған, және бұл мәселе Қазақстан үшін ерекше маңызы бар;
3. саулелі артерия арқылы жүргізілген коронарография туралы ұсынымдың дәлел деңгейі күшейтілген, бұл ұсынымды Азияда пайдалануы расталған;
4. барлық науқастарға аспирациялық тромбэктомияны пайдалануы ұсынылмаған, және бұл ұсынымды Азияда пайдалануы расталған;
5. дәрімен қапталған жаңа стентерді металды стентке қарағанда көбірек пайдаланудың маңыздылығы нығайтылған, және дәлелдің деңгейі төмендірек болса да, бұл ұсынымды Азияда пайдалануға болады;
6. кешітірілген стенттеуді пайдалануы ұсынылмаған, және бұл ұсынымды Азияда пайдалануы расталған;
7. қалыпты науқастарда симптомдар басталудан 48 сағат өткен соң инфарктке катысты артерияны стентеу қарастырылмаған;

8. инфарктке катысты емес артерияны ревазуляризацияны науқасты стационардан шығару алдында қарастыру керек, және дәлелдің деңгейі төмендірек болса да, бұл ұсынымды Азияда пайдалануға болады;

9. оксигенотерапияны тек гипоксемия (StO₂ <90%) кезінде пайдалану керек (IC), барлық науқастарға пайдалануы ұсынылмаған (III);

10. төмен тығыздығы липопротеинге қарап липид деңгейін төмендететін терапияның маңыздылығы нығайтылған, және бұл ұсыным Азия елдерінде өз пайдасын растаған;

11. Стационардан науқастарды ерте шығарудың қауіпсіздігі туралы баяндалған, бірақ бұл ұсынымды Қазақстанда пайдалану үшін қосымша зерттеулер қажет.

Сонымен, өзіміздің клиникалық протоколдарды қалыптастыру үшін Қазақстанда жоғары сапалы зерттеулерді жүргізуі аса қажет.

Негізгі сөздер: жедел коронарлы синдром, миокард инфаркті, нұсқаулар, коронарография, стентирование.

Библиографическая ссылка:

Галимжанов А.М. Комментарии к Европейским рекомендациям по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 года // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 99-112.

Galimzhanov A.M. Comments on 2017 European guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 99-112.

Галимжанов А.М. ST-сегмент көтерілуменен миокард инфарктпен науқастарды жүргізу бойынша 2017 жылдың Еуропалық ұсынымдар туралы баяндау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 99-112.

Актуальность

Несмотря на бурное развитие кардиологии в течение последних лет, сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 45% мировой летальности от неинфекционных патологий [74]. В 2015 году ишемическая болезнь сердца (ИБС) привела к гибели 29 800 человек (24% всех смертей от неинфекционных болезней) в Республике Казахстан (РК), оставив позади остальные нозологии [19]. Важное значение среди ССЗ, безусловно, придается ведению пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ). К сожалению, госпитальная смертность от ИМПСТ за период 2012-2015 года в РК существенно не изменился (9% в 2012 году и 8,6 % в 2015 году) [3]. Поэтому для нашей страны новая версия рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) [24] по ведению пациентов с острым ИМПСТ будет играть важную роль. Дополненный важными обновлениями,

основанными на высококачественных исследованиях, данный документ (далее — рекомендации ЕОК 2017 года) был опубликован 26 августа 2017 года в официальном журнале ЕОК «European Heart Journal».

Известно, что слепое перенятие клинических руководств других стран может быть опасным без учета местных факторов. Поэтому в своей работе я попытался рассмотреть возможность применения рекомендации ЕОК 2017 года в условиях здравоохранения РК, анализирую существующую доказательную базу.

Цель исследования: выявление в рекомендациях ЕОК 2017 года обновленных положений, основанных на обширной доказательной базе и применимых в условиях здравоохранения Республики Казахстан.

Материалы и методы: первым этапом работы было проведение сравнительного анализа европейских рекомендации 2017 года с ее старой версией 2012 года. С целью выявления возможности применения данных рекомендации в Казахстане был выполнен поиск азиатских и казахстанских исследований

в онлайн-ресурсах PubMed, Cochrane Library, Trip, ScienceDirect. Поисковые запросы формировались с использованием ключевых слов: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, рекомендации, коронарография, стентирование.

Критерии включения публикаций: высококачественные исследования с большой выборкой пациентов и хорошо разработанным дизайном.

Критерии исключения публикаций: личные сообщения, резюме докладов, рекламные статьи, письма к редактору, слова редактора.

Результаты и обсуждение результатов

Важной особенностью рекомендации ЕОК 2017 года является приравнение по диагностической значимости полной блокады правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Теперь врачи должны отправлять пациентов на экстренную коронарографию (КАГ), если наличие ПБПНПГ сочетается с клиническими симптомами ишемии миокарда [24].

Были пересмотрены рекомендации, описывающие рекомендуемые временные интервалы, являющиеся индикаторами качества оказания помощи больным с ИМПСТ. В отличие от рекомендации ЕОК 2012 года в настоящем документе дано четкое определение первичного медицинского контакта (ПМК). За ПМК принято считать тот момент времени, когда пациент оценен врачом или другим обученным медиком, квалифицированным на снятие и интерпретацию ЭКГ, оказание первичной помощи (в т.ч. дефибрилляция). Если в старых рекомендациях все временные интервалы отсчитывались от ПМК, то в рекомендациях 2017 года за нулевое время принят момент постановки диагноза ИМПСТ, время, когда ЭКГ пациента с ишемическими симптомами оценен как с наличием подъема сегмента ST или его эквивалентов. Время от ПМК до постановки диагноза ИМПСТ не должен превышать 10 мин [24].

Максимальное время от момента постановки диагноза ИМПСТ до введения первого болюса фибринолитика должен быть менее 10 мин, в отличие от рекомендации 2012 года [15], когда временной лимит от ПМК до введения болюса фибринолитика был установлен на отметке 30 мин [24].

Соблюдение вышеуказанных временных индикаторов важно для РК, и результаты недавно опубликованного исследования Akimbaeva et al [3] подтверждают данный факт. Указанное исследование, охватившее более 22 000 взрослых пациентов, является крупнейшим наблюдательным исследованием по данной теме, проведенным в РК. Согласно полученным результатам, среднее время от госпитализации до ЧКВ было 2104.41 ± 5060.68 мин (медиана 95 мин). Среднее время между госпитализацией и ЧКВ и его медиана имела тенденцию к снижению — от 2747.7 ± 5793.9 мин и 155 мин в 2012 году до 1874.7 ± 4759.2 мин и 73,5 мин в 2015 году. Заметно, что данные показатели значительно превышают рекомендуемые нормы. К тому же среднее время от госпитализации до ЧКВ отличается от его медианы, что указывает на большие различия между регионами РК по уровню оказания помощи пациентам с ИМПСТ. Доказано, что строгое следование обоснованным рекомендациям благоприятно влияет на исход заболевания [43]. К сожалению, в РК госпитальная смертность от ИМПСТ существенно не изменилась, отчасти из-за несоблюдения временных параметров. Akimbaeva et al ясно продемонстрировали, что пациенты, подвергшиеся ЧКВ более чем через 60 мин от госпитализации имеют на 20% выше риск умереть, чем пациенты, получившие это лечение раньше [3].

Целый ряд нововведений касаются проведения ЧКВ. Повысился класс рекомендации по предпочтительному использованию лучевого доступа от IIa к IA [24]. ЕОК обосновала данную рекомендацию результатами исследования MATRIX [69]. Результаты работ, посвященных данной теме и проведенных в Японии [59], Китае [55], Корее [49], Индии [67] совпадают с результатами исследования MATRIX. Наиболее достоверны выводы, полученные по ходу многоцентрового, двойного-слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) PRASFIT-ACS, проведенного в Японии. Ученые рандомизировали пациентов с ОКС на 2 группы, подвергшиеся ЧКВ через бедренный и лучевой доступ (683 и 531 человек соответственно). Выяснилось, что бедренный доступ значительно повышает

риск перипроцедурных кровотечениях (HR=3.739; 95% CI 1.727–8.094), в то время, как радиальный доступ значительно снижает риск осложнения (HR=0.288; 95% CI: 0.128–0.65) [59].

Если в старых рекомендациях практиковалось рутинное применение аспирации тромба (IIa), то в рекомендациях 2017 года данная процедура строго не рекомендуется (III), за исключением случаев наличия явных ангиографических показаний. На мнение экспертов повлияли результаты исследования TASTE [14] и TOTAL [24]. Авторы исследования, проведенных на основе регистра больных с ОКС CREDO-Kyoto AMI в Японии (3536 человек) и KAMIR в Корее (2105 человек), пришли к схожим выводам. Регистр CREDO-Kyoto AMI не выявил разницы между пациентами, которым была проведена аспирация тромба, и пациентами, которым это вмешательство не проводилось, в отношении риска развития 5-летней общей смертности (HR=0.90, 95% CI: 0.76-1.06), сердечной и несердечной смертности, повторной реваскуляризации инфаркт-связанной артерии (ИСА) (HR=0.99, 95% CI: 0.79-1.24; HR= 0.78, 95% CI: 0.62-1.03; и HR=0.90, 95% CI: 0.76-1.07, соответственно) [72]. По данным регистра KAMIR, аспирационная тромбэктомия не улучшала исходы в общей популяции больных, однако снижала вероятность сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов с окклюзией передней нисходящей коронарной артерии [21]. Следует отметить, что исследование проводилось в реальных условиях, и польза аспирации тромба при окклюзии передней нисходящей артерии может объясняться большей ее тромбогенностью. Поэтому рекомендация по ограниченному использованию аспирации тромба можно считать достаточно обоснованной в странах Азии.

Подчеркнута важность предпочтительного использования стентов с лекарственным покрытием (СЛП) нового поколения по сравнению с голометаллическими стентами (ГМС): сила рекомендации повысилась до класса IA [24]. Данная рекомендация была подтверждена результатами крупнейших РКИ COMFORTABLE AMI [56], EXAMINATION [58], NORSTENT [5], в которых проводилось

прямое сравнение эффективности СЛП нового поколения с ГМС. К сожалению, поиск аналогичных исследований в Азии не дал результатов. Однако, было проведено много исследований, сравнивающих эффективность СЛП первого поколения с ГМС. Крупнейшее исследование, основанное на регистре CREDO-Kyoto AMI в Японии, сравнивало группу пациентов, которым были имплантированы СЛП (5078 больных), с группой пациентов с ГМС (5392 больных). В течении 7 лет наблюдения частота поздних тромбозов стента (ТС) и повторных реваскуляризации ИСА было значительно выше в группе СЛП 1 поколения по сравнению с группой ГМС (1.43% vs 0.68%, P<0.0001, и 12.0% vs 4.1%, P<0.0001, соответственно) [46]. По данным японского исследования NAMIS [64], польза от применения СЛП 1 поколения по сравнению с ГМС в виде уменьшения риска повторной реваскуляризации ИСА была заметна на 1 году (5.4% vs. 15.6%, P<0.0001), тогда как в течении 5-летнего периода наблюдения эта польза исчезала (2.5% vs. 2.1%, P=0.906). Результаты 7 летнего исследования Kim et al [32] в Корее и 5-летнего исследования Kimura et al [33] в Японии были аналогичными. Хотя существуют работы, указывающие на пользу применения СЛП 1 поколения, данные результаты являются недостоверными, в виду малочисленности популяции [9,13,25,34], ретроспективного дизайна [9,25,34,66], включения специфических групп населения [8,35,39]. Поэтому можно считать доказанным, что СЛП 1 поколения существенно уступают ГМС в плане развития поздних осложнений, так как это подтверждено крупнейшими исследованиями во всех регионах мира. СЛП нового поколения лишены этих недостатков. В странах Запада было показано, что частота развития поздних ТС и реваскуляризации ИСА сравнимы при имплантации СЛП нового поколения и ГМС и значительно выше при применении СЛП 1 поколения [16,62,65,70]. Несколько исследований, проведенных в Турции, Японии, Корее, выявили преимущества использования СЛП 2 поколения по сравнению с СЛП 1 поколения [11,31,44,50]. Корейское РКИ PROMISE продемонстрировало, что в группе пациентов

с СЛП 2 поколения (Promus) значительно реже наблюдались повторные реваскуляризации ИСА и сердечно-сосудистые осложнения по сравнению с пациентами с СЛП 1 поколения (TAXUS) (1,2% vs 3,8% и 2,6% vs 5,6% соответственно) [31]. Однако проспективное когортное исследование IRIS-DES в Корее, охватившее 6166 пациентов, не выявило существенной разницы между поколениями СЛП в частоте достижения конечных точек [48]. Учитывая рандомизированный контролируемый дизайн исследования PROMISE, его результаты заслуживают большего доверия. СЛП 2 поколения показали свою эффективность и безопасность по данным других крупных исследований в Китае и Корее [51,52,54,75]. В последнее время на рынке обосновался новый тип СЛП на полностью биodeградируемой основе. Такой тип СЛП сочетает в себе преимущества СЛП в виде уменьшения риска развития ранних ТС и отсутствие его недостатков в виде поздних осложнений.

Постмаркетинговые исследования биodeградируемых СЛП в Европе, Японии, Индии, Корее показывают превосходные результаты [23,26,42,45,61,]. Таким образом, рекомендация ЕОК 2017 года по преимущественному использованию СЛП нового поколения по сравнению с ГМС вполне обоснована в условиях Азии и РК, однако с меньшим уровнем доказательности ввиду отсутствия РКИ, прямо сравнивающих 2 типа стента между собой. Дополнительно, необходимо учитывать генетические особенности. В результате сравнения японского регистра SPIRIT III с его американским аналогом и японского регистра j-Cypher с европейским Bern-Rotterdam [47,60] были выявлены существенные различия в клинических характеристиках и исходах пациентов с ОКС. Поэтому необходимы собственные РКИ по обоснованию вышеуказанной рекомендации в РК и Азии.

Введена новая рекомендация - рутинное использование отсроченного стентирования строго не рекомендуется (IIIb) [24]. Здесь, под отсроченным стентированием, понимается проведение баллонной ангиопластики ИСА во время индексной ЧКВ с установкой стента в ИСА во время следующей процедуры ЧКВ. Считалось, что такая тактика снижает

микроваскулярную обструкцию и нормализует микроваскулярную циркуляцию. Но по результатам датского исследования DANAMI 3-DEFER, отсроченное стентирование не только не снижало риск сердечно-сосудистых осложнений, но и увеличивало частоту повторной реваскуляризации ИСА [24]. В Азии подобных исследований с изучением клинических конечных точек не проводилось. Японское РКИ INNOVATION не выявило пользы отсроченного стентирования в снижении микроваскулярной обструкции и размера инфаркта миокарда по данным магнитно-резонансной томографии [29]. Поэтому рутинное использование данной технологии в странах Азии и РК считается необоснованным.

Изменены временные рамки для проведения рутинного (т.е. даже на фоне отсутствия симптомов ишемии миокарда) ЧКВ на ИСА. Теперь рутинное ЧКВ ИСА строго не рекомендуется у стабильных пациентов через 48 часов и более после начала симптомов и может быть рассмотрена у поступивших через 12-48 часов после начала симптомов. Напомню, что в предыдущих версиях рекомендации ЕОК строго не рекомендовалось проводить рутинное ЧКВ после 24 часов от начала симптомов [15]. Для сравнения, в рекомендациях американского колледжа кардиологов (АКК) по использованию коронарной реваскуляризации у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) 2016 года (далее рекомендации АКК 2016 года) рекомендует рассматривать возможность рутинного ЧКВ только в сроках 12-24 часов от начала симптомов [53].

Революционным можно считать рекомендации, касающиеся реваскуляризации пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Если в рекомендациях ЕОК 2012 года строго не рекомендовалось проводить рутинную полную реваскуляризацию (III), то в рекомендациях ЕОК 2017 года указывается, что рутинная реваскуляризация не связанных с инфарктом артерии (НСИА) может быть рассмотрена перед выпиской из стационара (IIaA) [24]. При этом полная реваскуляризация может быть проведена во время индексной ЧКВ или позже перед выпиской. Так как доказательная

база по выбору оптимального времени скудная, ЕОК не указывает предпочтительное время проведения ЧКВ НСИА. АКК в своих рекомендациях 2016 года приводит примерные показания для проведения полной реваскуляризации [53].

Корейские ученые Lee et al [38] выявили, что многососудистое поражение коронарного русла значительно повышает риск 1 годичной смертности при инфаркте миокарда. Крупные наблюдательные исследования в Китае [40], Корее [57], Японии [68] продемонстрировали явные преимущества полной реваскуляризации пациентов с ИМПСТ. Toyota et al на основе регистра CREDO-Kyoto AMI в течении 5 лет наблюдали пациентов с ИМПСТ, которым была проведена стадийная ЧКВ НСИА (681 человек), с пациентами, которым была проведена ЧКВ только ИСА. В результате 5-летняя смертность была существенно ниже в группе пациентов с полной реваскуляризацией по сравнению с группой контроля (9,5% vs 16,0%, $P < 0.001$; HR, 0.69; 95% CI: 0.50–0.96) [68]. По данным регистра KAMIR 2015 года, ЧКВ на НСИА во время индексной ЧКВ по сравнению с ЧКВ только ИСА снижало частоту 1-годичных сердечно-сосудистых осложнений (7.3% vs. 13.8%, $P = 0.03$) [57]. По данным того же регистра 2011 и 2012 года, не было выявлено существенного влияния тактики полной реваскуляризации при ИМПСТ на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Если, согласно регистру KAMIR 2011 года [27], полная реваскуляризация приводило к уменьшению риска повторной реваскуляризации ИСА, то KAMIR 2012 года выявил прямо противоположную тенденцию [37]. Китайские ученые Chung et al обнаружили существенно высокий риск сердечной смерти и повторного инфаркта миокарда после полной реваскуляризации по сравнению с реваскуляризацией только ИСА (20.0% vs. 8.9%, $p = 0.024$) [10]. Однако следует учитывать малочисленность популяции и короткий срок наблюдения в данном исследовании по сравнению с работой Toyota et al [68]. Поэтому японское исследование необходимо считать более достоверным.

Имеются также работы, демонстрирующие превосходство поэтапной ЧКВ НСИА над

немедленной реваскуляризации НСИА во время индексной ЧКВ. Chung et al выявили, что частота осложнений значительно выше в группе немедленной реваскуляризации НСИА (26.6% vs. 9.8%, $p = 0.036$) [10]. Таким образом, рекомендация по полной реваскуляризации при ИМПСТ обоснована в странах Азии и РК, хотя с меньшим уровнем достоверности по сравнению со странами Запада.

Пересмотрены рекомендации, касающиеся оксигенотерапии. Несмотря на то, что в предыдущих рекомендациях указано, что оксигенотерапия показана лишь при сатурации кислорода (StO₂) менее 95%, в реальной практике рутинная оксигенотерапия используется у почти 90% пациентов с подозрением на ИМПСТ. Согласно рекомендациям ЕОК 2017 года, оксигенотерапия показана лишь при гипоксемии StO₂ <90% (IC) и рутинная оксигенотерапия строго не рекомендована (III) [24]. Мультицентровое РКИ AVOID показало, что при рутинном назначении кислорода увеличивается риск повторного инфаркта миокарда (ИМ), аритмии и увеличивается размер ИМ по данным магнитно-резонансной томографии через 6 месяцев [63].

Введена рекомендация по дополнительному назначению липидоснижающей терапии (эзетимиб, эволокумаб) у пациентов с уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 1,8 ммоль/л, несмотря на прием максимально переносимых доз статинов [6]. Исследование KorMI, охватившее 3584 пациентов с ИМПСТ в Корее, выявило, что пациенты, не принимавшие статины или не соблюдавшие правильный режим приема статинов, имели более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами, соблюдавшими правильный режим приема статинов (HR: 3.20, 95% CI: 1.31–7.86) [36]. К сожалению, среди врачей распространена тактика назначения статинов по уровню общего холестерина. Kim et al обнаружили, что отсутствие гиперхолестеринемии является независимым фактором риска неназначения статинов при ОКС (OR: 0.229, 95% CI: 0.148–0.353, $P < 0.001$) [30]. В казахстанском исследовании Hubacek et al показано, что

общий уровень холестерина не является фактором риска при ОКС [22]. Так что контроль липидоснижающей терапии именно по уровню ЛПНП является разумным.

Рекомендация по ранней выписке пациентов низкого риска из стационара повысилась от уровня доказательности IIbV до уровня IIaA [24]. При этом ранней считается выписка в течении первых 48-72 часов от момента госпитализации, а не выписка после 72 часов от поступления, установленное в рекомендациях ЕОК 2012 года [15]. Но авторы отмечают, что ранняя выписка возможно при наличии активной программы реабилитации и последующего наблюдения. По данным исследования Akimbaeva et al [3], в РК средняя длительность госпитализации при ИМПСТ составляет 11.7 ± 5.7 дней. Исследователи продемонстрировали, что каждый последующий койко-день после госпитализации уменьшает смертность от ИМПСТ в среднем на 38%. Можно предположить, что данная статистика объясняется недостаточно организованной работой первичного звена медицины, отсутствием адекватной программы реабилитации пациентов с ОКС. Кроме того, интересны результаты недавно проведенного метаанализа, который выявил, что несмотря на снижение частоты некоторых конечных точек, ранняя выписка ассоциировалась с повышением риска регоспитализации и развития нестабильной стенокардии/реваскуляризации с увеличением возраста пациентов [1]. Учитывая то, что указанная рекомендация основана на результатах не крупных европейских исследований, а результаты исследования, проведенного в РК, противоречат им, внедрение тактики ранней выписки в РК необходимо с особой осторожностью.

Важно, подчеркнуть необходимость практического применения высококачественных рекомендаций в ежедневной практике. Результаты американского исследования Mehta et al, охватившее около 40 000 пациентов, выявило, что внутригоспитальная смертность обратна пропорциональна приверженности врачей к рекомендациям АКК по ОКС (OR 0.80; 95% CI 0.67–0.94) [43]. Авторы малайзийского

исследования связывают высокую смертность от ОКС в своей стране с ограниченным практическим применением международных рекомендации [71]. В то время, как в странах Запада исходы значительно улучшились после внедрения научно-обоснованных руководств [4], в азиатском регионе, по данным крупнейшего проекта APRICOT, внутригоспитальная смертность от ОКС остается высокой на уровне более 5%, а 1-годовая смертность составляет около 10% [7]. На важную роль активного внедрения рекомендации в практику указывает пример бразильского города, когда после внедрения качественной системы оказания помощи пациентам с ОКС внутрибольничная смертность снизилась почти вдвое [41]. Согласно выводам крупных мета-анализов Watkins et al [73] и Gagliardi et al [17], образовательные программы среди медиков по распространению качественных рекомендации, особенно публикация статей, улучшает исход заболевания [17]. Учитывая высокую смертность от ОКС в РК, активное внедрение рекомендации ЕОК 2017 года является критически необходимым. Надеюсь, данная статья внесет свой вклад в этот процесс.

Однако внедрение международных рекомендации на местном уровне может быть в 3 вариантах: простое перенятие, контекстуализация и адаптация [12]. При контекстуализации собственно рекомендации и их доказательная база остаются без изменений, но вводятся некоторые корректировки в связи с особенностями местных ресурсов, обеспеченностью кадрами, инфраструктурой, организацией здравоохранения. При адаптации вводятся изменения в текст рекомендации в связи с результатами качественно проведенных местных исследований [12]. По мнению экспертов, стратегия «одни рекомендации для всех рас и нации» не обеспечит качественный уровень здравоохранения. Например, было выявлено, что в Сингапуре граждане индийского происхождения имели лучший долгосрочный прогноз после ОКС по сравнению с лицами китайского или малайзийского происхождения, несмотря на равный доступ к медицинской помощи [7].

Однако в большинстве азиатских странах принята практика «перенятия» рекомендации стран Запада [2]. Таким образом, возникла явная необходимость проведения высококачественных исследований в РК для выработки собственных достоверных клинических протоколов.

Преимущества данной работы

Известно, что около 10 000 новых РКИ включаются в PubMed ежегодно [20]. Рекомендации ЕОК, к которым часто обращаются врачи РК, основаны на исследованиях, проведенных в странах Запада. Для практикующего врача очень сложно провести собственный критический анализ международных рекомендации ввиду огромного потока информации. К тому же большинство врачей РК не имеют доступа к базам данных доказательной медицины и не придерживаются его принципов [28,18]. Преимуществом данной работы является тщательный поиск исследований, проведенных в РК и Азии, и критическая оценка рекомендации ЕОК 2017 года в плане их применения в ежедневной практике.

Недостатком является отсутствие собственного статистического анализа данных.

Вывод

Рекомендации ЕОК 2017 года отличаются внедрением существенных нововведений, которые можно сгруппировать в следующие пункты:

1. сочетание ПБПНПГ с клиническими симптомами ишемии миокарда являются показаниями для проведения экстренной КАГ;

2. пересмотрены временные индикаторы качества оказания помощи пациентам с ИМПСТ, что будет важным в условиях Республики Казахстан;

3. повысился класс рекомендации по предпочтительному использованию лучевого доступа от IIa к IA, что также подтверждается многочисленными исследованиями в Азии;

4. рутинная аспирационная тромбэктомия строго не рекомендуется, и эта рекомендация обоснована в странах Азии;

5. подчеркнута важность предпочтительного использования СЛП нового поколения по сравнению с ГМС, и эта рекомендация

применима в Азии, хотя с меньшим уровнем доказательности;

6. рутинное использование отсроченного стентирования строго не рекомендуется, что является обоснованным в условиях Азии;

7. рутинное ЧКВ ИСА строго не рекомендуется у стабильных пациентов через 48 часов и более после начала симптомов;

8. рутинная реваскуляризация не связанных с инфарктом артерии может быть рассмотрена перед выпиской из стационара, и эта рекомендация применима в Азии, хотя с меньшим уровнем доказательности;

9. оксигенотерапия показана лишь при гипоксемии $StO_2 < 90\%$ (IC) и рутинная оксигенотерапия строго не рекомендована (III);

10. подчеркнута важность активной липидснижающей терапии в зависимости от уровня липопротеинов низкой плотности, что доказало свою обоснованность в странах Азии;

11. подчеркнута безопасность ранней выписки пациентов из стационара, однако возможность применения данной тактики в РК требует дополнительных исследований.

Таким образом, в РК назрела явная необходимость проведения высококачественных исследований для выработки собственных достоверных клинических протоколов.

Литература:

1. *Abdelnoor M. et al.* Early discharge compared with ordinary discharge after percutaneous coronary intervention – a systematic review and meta-analysis of safety and cost. *Vascular Health and Risk Management* 2017;13 101–109.

2. *Ahn H. et al.* Development and Implementation of Clinical Practice Guidelines: Current Status in Korea. *J Korean Med Sci* 2012; 27: S55-60.

3. *Akimbaeva Z. et al.* Assessment of coronary care management and hospital mortality from ST-segment elevation myocardial infarction in the Kazakhstan population: Data from 2012 to 2015. *medicina* 53 (2017) 58–65.

4. *Boden H. et al.* Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue. *Novel developments in diagnosis and*

treatment. *Journal of Internal Medicine*, 2012, 271; 521–536.

5. *Bonaa K.H. Et al.* Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. NORSTENT. *The N Eng J of Med.* 375;13. 1242-1252. September 29, 2016.

6. *Cannon C. et al.* Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N engl j med* 372;25; 2387-2397. June 18, 2015.

7. *Chan M. et al.* Acute coronary syndrome in the Asia-Pacific region. *International Journal of Cardiology* 202 (2016) 861–869.

8. *Chen D. et al.* Clinical Outcomes of Drug-Eluting Stents vs. Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction Patients Under Dialysis – A Nationwide Cohort Study. *Circ J* 2016; 80: 363 – 370.

9. *Cho Y. et al.* Long-term outcomes of intravascular ultrasound-guided implantation of bare metal stents versus drug-eluting stents in primary percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2014;29:66-75.

10. *Chung W. et al.* Immediate multivessel revascularization may increase cardiac death and myocardial infarction in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: data analysis from real world practice. *Korean J Intern Med* 2016;31:488-500.

11. *Çiçek D et al.* Two-year Outcome of Turkish Patients Treated with Zotarolimus Versus Paclitaxel Eluting Stents in an Unselected Population with Coronary Artery Disease in the Real World. *Int. J. Med. Sci.* 2011, 8.

12. *Dizon M. et al.* To adopt, to adapt, or to contextualise? The big question in clinical practice guideline development. *BMC Res Notes* (2016) 9:442.

13. *Ejiri K. et al.* Three-Year Follow-up of Sirolimus-Eluting Stents vs. Bare Metal Stents for Acute Myocardial Infarction. *Circ J* 2012; 76: 65 – 70.

14. *Frobert O. et al.* Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N engl j med* 369;17, october 24, 2013/

15. *Gabriel Steg et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619.

16. *Gada H. et al.* 5-Year Results of a Randomized Comparison of XIENCE V Everolimus-Eluting and TAXUS Paclitaxel-Eluting

Stents Final Results From the SPIRIT III Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:1263–6.

17. *Gagliardi A. et al.* Trends in guideline implementation: a scoping systematic review. *Implementation Science* (2015) 10:54.

18. *Galimzhanov A.M.* Comments on 2016 European guidelines for the management of atrial fibrillation: new aspects for physicians. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017, 1, pp. 74-86. [in Russian]

19. *Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015.* Geneva, World Health Organization; 2016. Available: http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/GHE2015_Deaths-2015-country.xls?ua=1. Last accessed 25 September 2017.

20. *Grol R. et al.* From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362: 1225–30.

21. *Hachinohe D. et al.* Clinical impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention: Results from Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Journal of Cardiology* (2012) 59, 249–257.

22. *Hubacek J. A. et al.* Traditional Risk Factors of Acute Coronary Syndrome in Four Different Male Populations – Total Cholesterol Value Does Not Seem To Be Relevant Risk Factor. *Physiol. Res.* 66 (Suppl. 1): S121-S128, 2017.

23. *Hur S. et al.* Two-Year Safety and Efficacy of Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent Versus Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stent in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Clin. Cardiol.* 39, 5, 276–284 (2016).

24. *Ibanez B. et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2017) 00, 1–66.

25. *Ishikawa T. et al.* Retrospective comparison of clinical and angiographic outcomes after primary stenting using sirolimus-eluting and bare-metal stents in nonrandomized consecutive 568 patients with first ST-segment elevated

myocardial infarctions. *Journal of Cardiology* (2011) 57, 44–52.

26. *Jain R.K. Et al.* One-year outcomes of a BioMime™ Sirolimus-Eluting Coronary Stent System with a biodegradable polymer in all-comers coronary artery disease patients: The meriT-3 study. *Indian Heart Journal.* 68 (2016) 599–603.

27. *Jo H.S.* Culprit-Lesion-Only Versus Multivessel Revascularization Using Drug-Eluting Stents in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Korean Circ J* 2011;41:718-725.

28. *Kamalbekova G. et al.* Evidence-based medicine Training: Kazakhstan experience. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 27 (2015) S95–S96.

29. *Kim J. et al.* INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e004101.

30. *Kim M. et al.* Current Statin Usage for Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Survey in Korea. *Clin. Cardiol.* 35, 11, 700–706 (2012).

31. *Kim U. et al.* A Prospective, Randomized Comparison of Promus Everolimus-Eluting and TAXUS Liberte Paclitaxel-Eluting Stent Systems in Patients with Coronary Artery Disease Eligible for Percutaneous Coronary Intervention: The PROMISE Study. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1609-1614.

32. *Kim U. et al.* Seven-Year Clinical Outcomes of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent: A Matched Analysis From A Real World, Single Center Registry. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 396-401.

33. *Kimura T. et al.* Very Late Stent Thrombosis and Late Target Lesion Revascularization After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Five-Year Outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation.* 2012;125:584-591.

34. *Kubota T. et al.* Retrospective Comparison of the Clinical and Angiographic Outcomes of the Sirolimus-eluting Stent and the Bare-metal Stent in 2031 Nonrandomized Consecutive De Novo Native Coronary Lesions. *Intern Med* 50: 2463-2470, 2011.

35. *Lai C. et al.* One-year cardiovascular outcomes of drug-eluting stent versus bare-metal stent implanted in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Journal of the Chinese Medical Association* 79 (2016) 239e247.

36. *Lee C.* Impact of statin usage patterns on outcomes after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: Korea Working Group on Myocardial Infarction registry (KorMI) study. *J Geriatr Cardiol* 2014; 11: 93:99.

37. *Lee H.W. et al.* Comparison of infarct-related artery vs multivessel revascularization in ST-segment elevation myocardial infarction with multivessel disease. *Cardiol J* 2012; 19, 3: 256–266.

38. *Lee J. et al.* Impact of Multivessel Coronary Disease With Chronic Total Occlusion on One-Year Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J* 2012;42:95-99.

39. *Lee H. et al.* Dialysis Patients with Implanted Drug-Eluting Stents Have Lower Major Cardiac Events and Mortality than Those with Implanted Bare-Metal Stents: A Taiwanese Nationwide Cohort Study. *PLoS ONE* 11(1): e0146343.

40. *Li-Xiang M.A. et al.* Culprit vessel only versus “one-week” staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology* (2015) 12: 226–231.

41. *Marcolino M et al.* Implementation of the Myocardial Infarction System of Care in City of Belo Horizonte, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2013; ahead print, PP.0-0.

42. *Mehta A. et al.* One-year clinical outcomes of BioMatrix-Biolimus A9 eluting stent: The e-BioMatrix multicenter post marketing surveillance registry in India. *Indian heart journal* 65 (2013) 593 e599.

43. *Mehta R. et al.* Association Between Hospital Guideline Adherence, Dosing Safety, and Outcomes Among Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2015;131:980-987.

44. *Nasu K. et al.* Two-year clinical outcome in patients with small coronary artery disease treated with everolimus- versus paclitaxel-eluting stenting. *Journal of Cardiology* 68 (2016) 209–214.

45. *Natsuaki et al.* Final 3-Year Outcome of a Randomized Trial Comparing Second-Generation Drug-Eluting Stents Using Either Biodegradable Polymer or Durable Polymer. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002817.
46. *Natsuaki M. et al.* Late Adverse Events After Implantation of Sirolimus-Eluting Stent and Bare-Metal Stent. Long-Term (5–7 Years) Follow-Up of the Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study-Kyoto Registry Cohort-2. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:168-179.
47. *Onuma Y. et al.* Differences in coronary risk factors, procedural characteristics, mortality and stent thrombosis between two all-comers percutaneous coronary intervention registries from Europe and Japan: a patient-level data analysis of the Bern-Rotterdam and j-Cypher registries. *EuroIntervention.* 2015 Sep;11(5):533-40.
48. *Park D. et al.* Outcomes After Unrestricted Use of Everolimus-Eluting and Sirolimus-Eluting Stents in Routine Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:365-371.
49. *Park K. et al.* The Impact of Vascular Access for In-Hospital Major Bleeding in Patients with Acute Coronary Syndrome at Moderate- to Very High-Bleeding Risk. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1307-1315.
50. *Park K.W.* Comparison between zotarolimus-eluting stents and first generation drug-eluting stents in the treatment of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013 Jun 5;166(1):118-25.
51. *Park K.W. et al.* A Randomized Comparison of Platinum Chromium-Based Everolimus-Eluting Stents Versus Cobalt Chromium-Based Zotarolimus-Eluting Stents in All-Comers Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2805–16.
52. *Park K.W.* Safety and Efficacy of Second-Generation Everolimus-Eluting Xience V Stents Versus Zotarolimus-Eluting Resolute Stents in Real-World Practice. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:536–44.
53. *Patel M.R. et al.* ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JACC* 69, 5, 7 February 2017, 570-591.
54. *Qiao S. et al.* One-Year Outcomes from an All-Comers Chinese Population of Patients Implanted With the Resolute Zotarolimus-Eluting Stent. *Am J Cardiol* 2014;113:613e620.
55. *Qin X. et al.* Clinical investigation of transradial access for emergent percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8 1139–1142.
56. *Raber L. et al.* Effect of Biolimus-Eluting Stents With Biodegradable Polymer vs Bare-Metal Stents on Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction. The COMFORTABLE AMI Randomized Trial. *JAMA.* 2012;308(8):777-787.
57. *Ryu K. et al.* Comparison of clinical outcomes between culprit vessel only and multivessel percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary diseases. *Journal of Geriatric Cardiology* (2015) 12: 208–217.
58. *Sabaté M. et al.* The EXAMINATION Trial. 2-Year Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:64–71.
59. *Saito S. et al.* Impact of Arterial Access Route on Bleeding Complications in Japanese Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention – Insight From the PRASFIT Trial. *Circulation Journal* Vol.79, 1928-1937, September 2015.
60. *Saito S. et al.* Mid-Term Results of Everolimus-Eluting Stent in a Japanese Population Compared With a US Randomized Cohort: SPIRIT III Japan Registry With Harmonization by Doing. *J INVASIVE CARDIOL* 2012;24(9):444-450.
61. *Saito S. et al.* A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II. *European Heart Journal* (2014) 35, 2021–2031.
62. *Sarno G. et al.* Stent Thrombosis in New-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:16–24.

63. *Stub D. et al.* Air Versus Oxygen in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. CIRCULATIONAHA.114.014494. May 22, 2015.
64. *Suzuki S et al.* Long-Term Outcome of Drug-Eluting vs. Bare-Metal Stents in Patients With Acute Myocardial Infarction – Subgroup Analysis of the NAMIS Study (). *Circ J* 2013; 77: 2024 – 2031.
65. *Tada T. et al.* Risk of Stent Thrombosis Among Bare-Metal Stents, First-Generation Drug-Eluting Stents, and Second-Generation Drug-Eluting Stents. Results From a Registry of 18,334 Patients. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:1267–74.
66. *Tamura H. et al.* Comparison of Clinical and Angiographic Outcomes After Bare Metal Stents and Drug-Eluting Stents Following Rotational Atherectomy. *Int Heart J* 2016; 57: 150-157.
67. *Tewari S. et al.* Comparison of transradial and transfemoral artery approach for percutaneous coronary angiography and angioplasty: A retrospective seven-year experience from a north Indian center. *Indian heart journal* 65 (2013) 378-387
68. *Toyota T. et al.* Culprit Vessel-Only vs. Staged Multivessel Percutaneous Coronary Intervention Strategies in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Circ J* 2016; 80: 371 – 378.
69. *Valgimigli M. et al.* MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015 Jun 20;385(9986):2465-76.
70. *Valgimigli M. et al.* Two-Year Outcomes After First- or Second-Generation Drug-Eluting or Bare-Metal Stent Implantation in All-Coroner Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Pre-Specified Analysis From the PRODIGY Study. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:20–8.
71. *Venkatason P. et al.* Trends in evidence-based treatment and mortality for ST elevation myocardial infarction in Malaysia from 2006 to 2013: time for real change. *Ann Saudi Med* 2016; 36(3): 184-189.
72. *Watanabe H. et al.* Clinical Efficacy of Thrombus Aspiration on 5-Year Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001962.
73. *Watkins K. et al.* Effectiveness of implementation strategies for clinical guidelines to community pharmacy: a systematic review. *Implementation Science* (2015) 10:151.
74. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; 2017. Available: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255336/1/9789241565486-eng.pdf?ua=1>. Last accessed 25 September 2017.
75. *Zhang F. et al.* Real-world use of the second-generation cobalt-chromium sirolimus-eluting stents: 12-month results from the prospective multicentre FOCUS registry. *EuroIntervention.* 2012 Dec 20;8(8):896-903.

Контактная информация:

Галимжанов Ахметжан Маратович — резидент-кардиолог, кафедра интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 071410, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, 408 квартал, дом 16, кв 95.

E-mail: ahmed_galimzhan@mail.ru

Телефон: 87752052362

Получена: 29 сентября 2017 / Принята: 25 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.61 – 008.64

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА, МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Кирилл С. Мильчаков

**Высшая школа управления здравоохранения
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
г. Москва, Российская Федерация**

Введение: хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором риска развития болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертензия (АГ) вследствие нефрологических заболеваний является наиболее частой причиной симптоматической гипертензии.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертензии при хронической болезни почек.

Стратегия поиска. Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), а также с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library).

Критериями включения послужили исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, полнотекстовые версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям), при отсутствии которых в исследование были включены публикации результатов исследований дизайна «случай-контроль» и поперечных исследований].

Ключевыми словами для поиска служили следующие: «хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия», «хроническая болезнь почек и осложнения», «хроническая болезнь почек и исходы» «лечение артериальной гипертензии и хроническая болезнь почек», “chronic kidney disease and hypertension”, “chronic kidney disease and complications”, “chronic kidney disease and outcomes”, “hypertension and treatment and chronic kidney disease”.

Всего было найдено 217 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 64 статей.

Результаты: найденные научные исследования характеризуются наличием достаточного количества систематических обзоров, рандомизированных клинических испытаний, клинических руководств, что дает возможность сделать обоснованные выводы относительно оценки риска, механизмов развития и принципов лечения АГ при ХБП.

Выводы: артериальная гипертензия является одним из важнейших факторов риска развития хронического почечного повреждения со снижением функции почек. В свою очередь, ХБП любой этиологии в той или иной мере сопровождается развитием АГ, степень тяжести которой напрямую связана с риском развития терминальной почечной недостаточности. Это обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению АГ. Только своевременное выявление и адекватная кардио-нефропротективная терапия способны остановить прогрессирование патологии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, лечение артериальной гипертензии, chronic kidney disease, hypertension.

Summary

**MODERN APPROACHES TO RISK ASSESSMENT,
MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND PRINCIPLES
OF TREATMENT FOR ARTERIAL HYPERTENSION
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE****Kirill S. Milchakov**

Graduate School of Health Management, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Introduction: chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for the development of circulatory diseases and cardiovascular complications. Hypertension due to nephrology diseases is the most common cause of symptomatic hypertension.

Aim: to conduct systematic research of scientific information on risk assessment, development mechanisms and principles of treatment for arterial hypertension in chronic kidney disease.

Search strategy. The search for relevant scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate, Google Scholar), and the electronic scientific libraries (CyberLeninka, e-library).

Inclusion criteria were studies carried out in people published in English, Russian, full-text versions of articles. Preference was given to studies of high methodological quality (meta-analyzes, systematic reviews and cohort studies). In case of absence such types of publications the study included the publication of case-control and cross-sectional design.

Key words for search were: "chronic kidney disease and hypertension", "chronic kidney disease and complications", "chronic kidney disease and outcomes", "hypertension and treatment and chronic kidney disease". A total of 217 literary sources were found, of which 64 articles were selected for subsequent analysis.

Results: The research findings are characterized by availability of sufficient number of systematic reviews, randomized clinical trials, clinical guidelines, which allows us to make conclusions regarding the risk assessment, development mechanisms and principles of treatment of AH in CKD.

Conclusions: hypertension is one of the most important risk factors for the development of chronic renal damage with a decrease in kidney function. In turn, CKD of any etiology accompanied by the development of hypertension, its severity is directly related to the risk of developing terminal renal failure. This necessitates an integrated approach to the treatment of hypertension. Only timely detection and adequate cardiac and nephro-protective therapy can slow down progression of pathology.

Key words: *chronic kidney disease, hypertension, treatment of hypertension.*

Түйіндеме

**БҮЙРЕКТІҢ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЫ КЕЗІНДЕГІ
АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯНЫ ЕМДЕУДІҢ ДАМУ
МЕХАНИЗМДЕРІ МЕН ПРИНЦИПТЕРІНЕ, ҚАУІПТІЛІГІН
БАҒАЛАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕР****Кирилл С. Мильчаков**

Ресей Федерациясы денсаулық сақтау Министрлігі И.М. Сеченов атынд. Бірінші Москва мемлекеттік медициналық университеті, Москва қ., Ресей Федерациясы.

Кіріспе: Бүйректің созылмалы ауруы (БСА) қан айналымы жүйелері аурулары және жүрек – тамыр асқынулары дамуы қаупінің тәуелсіз факторы болып табылады. Артериалды гипертония (АГ) симптомдық гипертонияның ең жиі себептері нефрологиялық аурулардың салдары болып табылады.

Мақсаты: бүйректің созылмалы ауруы кезінде артериалды гипертонияны емдеудегі даму принциптері дамуы қаупі бойынша ғылыми ақпаратты жүйелі іздеуді өткізу.

Іздеу стратегиясы. Релевантты ғылыми жарияланымдарды іздеу дәлелді медицина мәліметтері базасында өткізілді (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), сол сияқты арнайы іздестіру жүйелері көмегімен (Google Scholar) және электронды ғылыми кітапханаларда (CyberLeninka, e-library).

Мақалалардың ағылшын, орыс тілдеріндегі, толық мәтіндік нұсқаларында жарияланған адамдарда орындалған зерттеулер енгізу критерилері болды. жоғары әдістемелік сапа зерттеулеріне ерекшелік берілді (мета-талдауларға, жүйелік шолуларға және когортты зерттеулерге), олар болмаған кезде зерттеулерге «жағдай - бақылау» және көлденең зерттеулер дизайны жарияланымдар нәтижелері енгізілген болатын [1, 2].

Іздестіру үшін негізгі сөздер мыналар: «бүйректің созылмалы ауруы және артериалды гипертония», «бүйректің созылмалы ауруы және асқынулар», «бүйректің созылмалы ауруы және қорытындылары» «артериалды гипертонияны емдеу және бүйректің созылмалы ауруы», “chronic kidney disease and hypertension”, “chronic kidney disease and complications”, “chronic kidney disease and outcomes”, “hypertension and treatment and chronic kidney disease”.

Барлығы 127 әдеби түпнұсқалар табылды, олардан содан кейінгі талдау үшін 64 мақала таңдалды.

Нәтижелері: табылған ғылыми зерттеулер жүйелі шолулардың, рандомизирленген клиникалық сынақтардың, клиникалық басшылықтардың жеткілікті санының болуымен сипатталады, ол Бүйректің созылмалы ауруы (БСА) кезінде артериалды гипертонияны емдеудегі даму принциптері дамуы қаупіне қатысты негізделген қорытындылар жасауға мүмкіндік береді

Қорытындылар: артериалды гипертония бүйрек қызметінің төмендеуімен бүйректің созылмалы зақымдануының даму қаупі факторларының ең маңыздыларының бірі болып табылады. Өз ретінде БСА кез келген этиологиясы АГ дамуына әкеледі, ауырлық дәрежесі терминалды бүйрек жетіспеушілігінің даму қаупімен тура байланысты. Ол АГ емдеудің кешенді әдісінің қажеттілігімен негізделеді. Тек қана уақытылы анықтау патологияның үдеуін адекватты кардио-нефропротективті терапия ғана тоқтата алады.

Негізгі сөздер: бүйректің созылмалы ауруы, артериалды гипертония, артериалды гипертонияны емдеу, chronic kidney disease, hypertension.

Библиографическая ссылка:

Мильчаков К.С. Современные подходы к оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертонии при хронической болезни почек // *Наука и Здоровоохранение*. 2017. №5. С. 113-128.

Milchakov K.S. Modern approaches to risk assessment, mechanisms of development and principles of treatment for arterial hypertension in chronic kidney disease. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017, 5, pp. 113-128.

Мильчаков К.С. Бүйректің созылмалы ауруы кезіндегі артериалды гипертонияны емдеудің даму механизмдері мен принциптеріне, қауіптілігін бағалаудың заманауи әдістер // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2017. №5. Б. 113-128.

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется повышенным риском развития болезней системы кровообращения с тяжелыми исходами сердечно-сосудистой патологии, а также, в свою очередь, является исходом различных заболеваний, таких как диабет, артериальная гипертония и системные

иммунные расстройства [19]. Расходы на лечение осложнений, связанных с ХБП (включая почечную недостаточность), создают проблему для бюджета здравоохранения как развитых стран, так и, особенно, развивающихся государств, в которых зачастую представляется невозможным оказать полноценную медицинскую помощь пациентам

с ХБП, в частности, гемодиализ и трансплантацию почек, из-за высокой стоимости лечения [42, 33].

В то время как стандартизованные по возрасту с поправкой на годы жизни (DALYs) показатели смертности и инвалидности, обусловленные неинфекционными заболеваниями, имеют тенденцию к снижению в последние годы, в отношении ХБП наблюдается увеличение показателей смертности и DALY с огромными вариациями по всему миру, что связано, в основном, с ростом распространенности артериальной гипертонии и сахарного диабета [32].

Установлено, что снижение функции почек ведет к повышению риска развития большинства хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ) и высоким затратам, связанным с их лечением, однако ХБП до настоящего времени не включена в списки наиболее социально значимых неинфекционных заболеваний; всего лишь в нескольких странах проводится четкая политика или приняты программы, имеющие своей целью контроль или профилактику ХБП.

Ответ на вопрос, какой показатель считать основным критерием определения риска неблагоприятных исходов при ХБП у людей разных возрастных групп, попыталась дать Рабочая группа по консенсусу креатинина в Австралии и странах Азии. Для стандартизации исследований в области изучения исходов ХБП было предложено использовать оценку СКФ с применением формулы СКД-ЕРІ при помощи on-line калькулятора. Формула включает помимо общепринятых показателей, таких как возраст, вес, пол и количественный уровень креатинина в сыворотке крови, дополнительные критерии по росту, расе, наличию или отсутствию в анамнезе заболеваний почек, а также уровню мочевины (г/л) и альбумина (г/л) в крови пациента. Показатель в норме должен составлять не < 90 мл/мин/1,73 м², при этом не должны учитываться возрастные изменения, хотя СКФ у пожилых людей зачастую не превышает 60 мл/мин/1,73 м². Использование показателя для дозирования лекарственных средств при лечении ХБП должно проводиться с учетом размеров тела, а также характеристик самого

лекарственного препарата. Для препаратов с узким терапевтическим индексом с целью индивидуализации дозирования следует использовать терапевтический контроль лекарственного средства или действительный маркер лекарственного эффекта. Формула СКД-ЕРІ была утверждена как инструмент для оценки СКФ в некоторых популяциях неевропейской национальности, живущих в западных странах [32].

На данный момент становится очевидным факт неочеченности вклада ХБП в сердечно-сосудистый риск и серьезности обособленных исходов этой надзологической группы в плане потерь человеческого капитала. Борьба с ХБП становится логичным продолжением последовательной политики ВОЗ по работе с НИЗ в рамках целей устойчивого развития.

Артериальная гипертония является лидирующим фактором таких социально значимых заболеваний, как нарушения мозгового кровообращения, болезни системы кровообращения и хроническая почечная недостаточность. Хронические болезни почек являются как причиной, так и исходом неконтролируемой гипертензии [3, 4]. Устойчивая артериальная гипертензия, неспособность достичь целевого кровяного давления, несмотря на использование трех или более надлежащим образом назначаемых антигипертензивных препаратов (включая мочегонное средство), является серьезной клинической проблемой у пациентов с хроническим заболеванием почек [24, 50, 62].

Распространенность устойчивой к лечению гипертонии среди больных ХБП принято определять по уровню коэффициента СКФ и отношению альбумин/креатинин. В клиническом исследовании у пациентов с показателями СКФ ≥ 60 , 45-59 и < 45 мл/мин на 1,73 м² распространенность резистентной гипертонии составляла 15,8%, 24,9% и 33,4% соответственно и 12,1%, 20,8%, 27,7% и 48,3% при отношении альбумин к креатинину < 10 , 10-29, 30-299 и ≥ 300 мг/г соответственно. Была установлена ассоциация резистентной гипертонии с мужским полом, черной расой, абдоминальным ожирением, диабетом, перенесенным инфарктом миокарда или инсульта, использованием статинов и у лиц с ХБП [53]. Распространенность резистентной

гипертонии составила 3,2% у пациентов в возрасте до 50 лет, 13,8% в возрасте 50-79 лет и достигла максимума у 17,8% у пациентов старше 80 лет [64].

Высокая стоимость заместительной почечной терапии обуславливает ситуацию, когда только половина больных с ХБП в мире, нуждающихся в трансплантации, могут получить необходимое лечение, около пяти миллионов пациентов стоят в очереди на получение хирургического лечения.

Проведенные в последние годы большие популяционные исследования представили данные о распространенности резистентной гипертензии у 8-12% взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией, и у 20-35% пациентов с ХБП. Резистентная гипертензия ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой и почечной недостаточности как у пациентов с общей гипертензией, так и у пациентов с ХБП [49, 51].

Целью настоящего исследования явилось проведение систематического поиска научной информации по оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертензии при хронической болезни почек.

Материалы и методы

Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), а также с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library). Критериями включения послужили исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, полнотекстовые версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям), при отсутствии которых в исследование были включены публикации результатов исследований дизайна «случай-контроль» и поперечных исследований [1, 2].

Ключевыми словами для поиска служили следующие: «хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия», «хроническая болезнь почек и осложнения», «хроническая

болезнь почек и исходы» «лечение артериальной гипертензии и хроническая болезнь почек», “chronic kidney disease and hypertension”, “chronic kidney disease and complications”, “chronic kidney disease and outcomes”, “hypertension and treatment and chronic kidney disease”. Всего было найдено 217 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 64 статьи.

Исследование проводилось в рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Научно-методические аспекты совершенствования стратификации и оценки рисков при реализации вторичной профилактики у пациентов с хронической болезнью почек».

Результаты

Патофизиологические механизмы АГ, ассоциированной с ХБП, являются мультифакториальными и комплексными [18]. Так, увеличение объема циркулирующей жидкости, повышенная концентрация альдостерона, возросшая активность рецепторов минералокортикоидов, увеличенная резистентность артериальных сосудов и активность симпатической нервной системы являются центральными в патогенезе резистентной гипертензии при ХБП и являются мишенями для медикаментозной терапии.

В систематическом обзоре итальянских ученых (2016), включившем 315 321 участников когортных исследований с периодом прослеживания 6,5 лет, было установлено, что снижение СКФ произошло у 6,6% участников. Наличие предгипертензии и гипертензии повышало риск почечной недостаточности (OR=1,19 и 1,76 соответственно). В свою очередь, увеличение систолического и диастолического АД на 10 мм Hg было связано с более высоким риском снижения СКФ (OR = 1,08 и 1,12 соответственно). Более высокий риск снижения почечной функции наблюдался у людей пожилого возраста (P = 0,03) [26].

Снижение эластичности стенок артериальных сосудов при ХБП ослабляет барорецепторный контроль эфферентной симпатической активности и вагусной

активации. Сниженная чувствительность барорефлекса поддерживает высокую симпатогенную активность в отношении сердца, кровеносных сосудов и почек, что способствует повышению АД. Пациенты с ХБП также показывают недостаточный вазоконстрикторный ответ на разгрузку барорецепторов, что способствует частой ортостатической гипотонии и нестабильности кровообращения. Кроме того, гипоксемия почечной ткани вследствие повреждения почек активирует ЦНС через афферентные нервы, что также способствует высокой симпатической активности. Новые методы лечения резистентной гипертензии, такие как денервация почек и баростимуляция сонной артерии могут быть эффективными у пациентов с хроническим заболеванием почек [10].

Известно, что система эндотелина играет одну из ключевых ролей в поддержании водно-солевого гомеостаза, оказывая влияние как на почечную сосудистую сеть, так и на трубчатые эпителиальные клетки. При резистентной гипертензии определяется дисфункция эндотелиновой системы, особенно в случаях чувствительной к соли гипертензии. Клинические испытания показывают, что антагонисты рецепторов эндотелина имеют большие перспективы в лечении резистентной гипертензии и протеинурической почечной недостаточности [13].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития кардиоренального синдрома при ХБП, включают в себя нейрогуморальные, гемодинамические и связанные с патологией почек механизмы [30]. Последние данные свидетельствуют о том, что активность симпатического нерва играет роль в CRS, но исследование SYMPPLICITY HTN-3 не продемонстрировало снижение артериального давления после денервации почек у пациентов с резистентной гипертензией [56]. Кроме того, развитие резистентной гипертензии связано с активацией фактора роста фибробластов 23 (FGF23), который представляет собой фосфатный гормон [57].

Состояние хронического воспаления у пациентов с ХБП, вызванное

провоспалительными цитокинами, ведет к развитию сосудистой эндотелиальной дисфункции и сосудистой кальцификации с формированием атеросклероза, что дает основание рассматривать воспаление в качестве основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Фосфатная нагрузка при ХБП запускает взаимодействие между различными факторами, такими как кальций, паратиреоидный гормон, витамин D и фактор роста фибробластов 23, способствуя кальцификации сосудов и, таким образом, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [58].

Существует хорошо документированная связь между эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭПА) и гипертензией при хроническом заболевании почек [7]. Исследования показывают, что механизм для этого является многофакторным. Во-первых, некоторые пациенты с хроническими заболеваниями почек могут иметь ограниченную способность к быстрому увеличению объема эритроцитов из-за снижения скорости клубочковой фильтрации, гипертрофии левого желудочка и снижения артериального давления. Во-вторых, существует вероятность прямого сосудосуживающего действия ЭПА. Эти данные свидетельствуют о необходимости акцентирования внимания клиницистов в отношении гипертензии, вызванной ЭПА, соблюдения осторожности при использовании ЭПА у пациентов с резистентной гипертензией и роста гемоглобина у пациентов с плохо контролируемым артериальным давлением [15].

Оптимальный уровень артериального давления при ХБП остается точкой для обсуждения, согласно результатам проведенных в последние годы клинических исследований. Медикаментозная терапия АД при этом должна быть комбинированной и индивидуализированной с учетом наличия коморбидных состояний, с обязательным включением мероприятий по изменению образа жизни и сокращения употребления поваренной соли [34, 29].

Снижение эффективности терапии резистентной артериальной гипертензии (РАГ) при нефрологических заболеваниях обычно связано с несоблюдением режима лечения,

которое может быть вызвано побочными эффектами препаратов, сложными графиками дозирования, большим количеством принимаемых препаратов, плохими взаимоотношениями между врачом и пациентом, плохим пониманием или признанием необходимости лечения, а также стоимостью медикаментов. В приблизительно 40% случаях недавно диагностированной артериальной гипертензии наблюдается самостоятельное прекращение приема препаратов пациентами в течение года. В этих случаях весьма полезными мерами со стороны врача могут служить постоянный мониторинг терапии и применение скрининга мочи на содержание лекарственных препаратов. Еще одним распространенным препятствием в терапии АГ является плохой офисный метод измерения АД с несоблюдением достаточного отдыха пациента, использованием неправильной манжеты и отсутствием повторного автоматического измерения в спокойной обстановке для исключения АГ «белого халата». Несмотря на улучшение осведомленности о лечении гипертензии, 30-60% пациентов с артериальной гипертензией не достигают целей лечения и остаются под угрозой поражения органов-мишеней. Эта проблема особенно важна для нефрологов, которые часто сталкиваются с резистентной к терапии гипертензией у пациентов с ХБП [8, 17].

Схемы лечения истинной резистентной АГ (РАГ) предполагают исключение модифицируемых причин (несоблюдение диеты, наркотики, вторичные эндокринные и почечные причины, а также апноэ во сне). В большинстве случаев, однако, этиология РАГ является многофакторной и лечение включает воздействие на многочисленные мишени: соответствующее изменение образа жизни (сфокусированное на диете, потреблении соли, физических упражнениях, весе), отмене или минимизации употребляемых наркотиков, в том числе алкоголя, а также использование эффективных режимов лечения с включением нескольких препаратов [6, 36].

Хотя основу терапии в случае резистентной гипертензии при ХБП составляют диуретики, патофизиологические и клинические данные указывают на важную роль в лечении

антагонистов альдостерона. Интервенционные методы, такие как денервация почек и активация каротидных барорецепторов, модулируют симпатическую нервную систему и могут считаться эффективными в лечении резистентной гипертензии, хотя у пациентов с ХБП эти способы лечения изучены недостаточно [63].

Медикаментозная терапия должна сочетать тиазидоподобный диуретик, блокатор кальциевых каналов и ингибитор АПФ. Для оптимизации терапии диуретиками целесообразно дополнительное назначение препаратов длительного действия, таких как хлорталидон или индапамид, у больных с ХБП следует рассматривать петлевые диуретики [54, 55].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон в низких дозах (25 мг с увеличением дозы до 50 мг в день) или эплеренон в настоящее время утверждены в качестве препаратов 4-й линии у пациентов с РАГ. Их успех может быть объяснен повышенным уровнем альдостерона, который часто наблюдается при этом состоянии, либо потому, что секреция альдостерона не позволяет осуществить блокаду системы ренин-ангиотензин. Актуальные данные об эффективности спиронолактона при резистентной АГ были получены в рандомизированном исследовании PATHWAY-2 [61], которое включало последовательное назначение пациентам спиронолактона, α 1-блокатора доксазозина, β -блокатора биспролола и плацебо, каждого препарата в течение 12 недель. Спинолактон приводил к значительно большему среднему снижению систолического артериального давления по сравнению с плацебо (-10 [-11,7 до -8,74] мм рт.ст., $p < 0,001$), доксазозином (-5,64 [-69,1 до -4,36], $p < 0,001$) и биспрололом (- 5.98 [-7.45 до -4.51] мм рт.ст., $p < 0.0001$). Степень снижения АД с помощью спиронолактона была обратно пропорциональна концентрации ренина в плазме, в то время как в отношении биспролола и доксазозина такой ассоциации не наблюдалось, что подтверждает роль задержки натрия, увеличения объема циркулирующей жидкости и низкого уровня ренина в плазме крови больных с РАГ. Так же

было показано, что препарат безопасен и хорошо переносится без большей частоты прекращения приема из-за почечной недостаточности и гиперкалиемии, чем при других методах лечения [60, 14, 21].

Альтернативным перспективным подходом в лечении РАГ является использование антагонистов рецепторов эндотелина (ЭТ). Эти препараты, блокирующие вазоконстрикторное, воспалительное и проатерогенное действия ЭТ-1, также снижают АД и протеинурию при ХБП [22, 59], в настоящее время продолжаются испытания фазы 3 эффективности препаратами у пациентов с диабетической нефропатией.

Другие препараты, такие как β -блокаторы, α -блокаторы, центрально-действующие агенты, такие как моксонидин или мощные вазодилататоры, включая гидралазин или миноксидил, могут рассматриваться в рамках комбинированного лечения лекарственными средствами в зависимости от клинических обстоятельств. Единственной комбинацией, которая не может быть рекомендована, является сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы с блокатором рецепторов, чувствительных к ангиотензину в случае прогрессирования почечной недостаточности [23, 43, 47, 20].

В качестве нефармакологических методов лечения РАГ, с учетом роли симпатической гиперактивности в процессе развития гипертонии, рассматриваются почечная денервация и барорефлекторная активационная терапия. Однако результаты первого рандомизированного исследования эффективности почечной денервации SYMPPLICITY HNT-3 не подтвердили оптимистических прогнозов, стойкого снижения артериального давления при этом не наблюдалось [12, 11, 48, 31, 25].

Литературные данные позволяют судить о том, что лечение резистентной АГ при ХБП характеризуется необходимостью комплексного подхода с учетом основных патофизиологических механизмов развития заболевания на индивидуальном уровне, с включением сочетанной медикаментозной терапии и немедикаментозных интервенционных методов лечения. Для уточнения эффективности отдельных методов лечения

требуется проведение крупномасштабных клинических исследований.

Обсуждение результатов

Как и в случае любого хронического неинфекционного заболевания, профилактика ХБП является существенно более эффективной и экономически целесообразной стратегией ведения больного. К сожалению, и этот тип медицинской помощи не может быть доступным для каждого больного ХБП, что обусловлено, прежде всего, низкой выявляемостью патологии на ранних стадиях, когда ее симптомы маскируются проявлениями основного заболевания.

В основе первичной профилактики ХБП лежит раннее определение и минимизация факторов риска, что дает возможность не только замедлить темп прогрессирования снижения почечной функции, но и предотвратить риск сердечно-сосудистых осложнений. Нефропротективное лечение должно назначаться совместно с этиотропной и патогенетической терапией на как можно более ранней стадии ХБП, поскольку ее стоимость в сотни раз ниже, чем диализная терапия. Такая тактика приводит к тому, что стадия, требующая заместительной почечной терапии, отдалается на длительный период, а, следовательно, снижаются расходы, связанные с ней.

В настоящее время хроническая болезнь почек признана мировым медицинским сообществом как независимый фактор риска развития болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертония вследствие нефрологических заболеваний является наиболее частой причиной симптоматической гипертонии, характеризуется повышением уровня систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. и служит фактором, ускоряющим прогрессирование ХБП [9, 39].

Сравнение точности моделей прогнозирования смертности от сердечно-сосудистой патологии в целом, смертельных и несмертельных случаев ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности за 5-летний период, основанных на измерении СКФ,

альбуминурии (отношения альбумин / креатинин), протеинурии и комплексного исследования с включением всех компонентов, показало улучшение дискриминации сердечно-сосудистых исходов при использовании в качестве критерия ACR в большей степени, чем при исследовании СКФ. Этот результат был более очевидным в случае сердечно-сосудистой смертности (статистическая разница С 0,0139 [95% CI 0,011-0,017] в сравнении с 0,007 [0,004-0,009] для СКФ и ХСН (0,019 [0,011-0,029] и 0,011 [0,006- 0,016] соответственно), чем при ИБС (0,005 [0,003-0,007] и 0,004 [0, 002-0, 005] соответственно и инсульта (0,011 [0,006-0,015] в сравнении с 0,004 [0,0004-0,007] соответственно [46].

Обращает на себя внимание факт, что при прогрессировании ХБП со снижением почечной функции САД увеличивается в большей степени, чем ДАД, что связано с ремоделированием и кальцинозом крупных артерий, повышением их резистентности за счет изменений обмена кальция и фосфора, а также негативного влияния уремических продуктов на стенку сосудов. Эти данные позволяют судить о том, что именно повышение САД как основного целевого индикатора, в основном, определяет тяжесть гипертензии при ХБП [40, 46].

Показатели распространенности АГ возрастают прямо пропорционально степени тяжести ХБП и обратно пропорционально степени снижения почечной функции. Если при ХБП 1-2 стадий ХБП частота АГ приблизительно равна 40%, не превышая средние популяционные показатели, то при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² распространенность гипертензии имеет тенденцию к резкому росту, превышая 75% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м², при терминальной почечной недостаточности она достигает 90% [41, 38].

Наиболее тяжелые формы АГ встречаются при поражении почек сосудистого генеза, таких как ишемических повреждениях почек, тромботических осложнениях при различных заболеваниях, при которых гипертония отмечается в 85-90% случаях, при этом степень повышения АД прямо связана с тяжестью ишемического поражения тканей почек и степенью снижения клубочковой

фильтрации. При своевременном и адекватном лечении по мере усиления СКФ АД приходит к нормальным величинам. При дальнейшем же прогрессировании ХБП снижение уровня САД может служить предиктором развития недостаточности левого желудочка за счет снижения контрактильной функции сердечной мышцы [16, 52, 27].

При диабетической нефропатии со стойким снижением СКФ частота распространенности АГ достигает 85%, при этом степень выраженности гипертензии зависит от степени ожирения и соответствующих метаболических нарушений, а также от тяжести почечного повреждения и выраженности атеросклеротических процессов [28].

Хронические гломерулонефриты сопровождаются гипертонией в 65-70% случаев, что может быть связано с наличием острого нефритического синдрома на ранних стадиях развития заболевания, по мере развития нефротического синдрома частота АГ возрастает, обуславливая неблагоприятный прогноз течения основной патологии, хотя четкой корреляции между гипертонией и протеинурией не наблюдается. Наиболее высокая частота АГ наблюдается при экстракапиллярном и мембранопролиферативном гломерулонефритах (около 85%), минимальная – при тубулоинтерстициальном нефрите и амилоидозе почек (20%), при которых гипертония появляется только на поздних стадиях заболевания [35].

Артериальную гипертонию при ХБП необходимо рассматривать в качестве прогностически неблагоприятного фактора, повышающего риск развития терминальной почечной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений [44]. Любое, даже невыраженное повышение АД, может привести к гломерулярной гипертонии с последующим повреждением почечного эндотелия, увеличением размеров клубочков, повреждением подоцитов с формированием гломерулосклероза. Если на начальных стадиях ХБП изменения почечного кровотока имеют частично обратимый характер, то по мере прогрессирования нефросклероза присоединяется развитие артериолосклероза с необратимой потерей способности к

регулированию гломерулярного кровообращения и значительному снижению фильтрационной функции почек [37].

Все большее количество литературных данных указывают на то, что различные сопутствующие заболевания, связанные с ХБП, играют существенную роль в снижении качества жизни пациентов. К таким состояниям относят, в первую очередь, артериальную гипертонию и анемию, а также побочные эффекты антигипертензивной терапии. Качество жизни, состояние здоровья и предпочтения пациентов являются исключительно важными составляющими оценки эффективности лечения, особенно в отношении анализа соотношения риск/польза терапевтических вмешательств. Достижение более качественной жизни пациентов наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия в настоящее время следует рассматривать целью любой программы здравоохранения.

Заключение

На основании анализа приведенных выше исследований можно судить о том, что артериальная гипертония является одним из важнейших факторов риска развития хронического почечного повреждения со снижением функции почек. В свою очередь, ХБП любой этиологии в той или иной мере сопровождается развитием артериальной гипертонии, степень тяжести которой напрямую связана с риском развития терминальной почечной недостаточности.

Литературные данные свидетельствуют о сложных и мультифакториальных механизмах развития артериальной гипертензии и других кардиоренальных заболеваний при ХБП, зачастую ведущих к формированию резистентности к проводимой терапии. Это обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению АГ. Только своевременное, как можно более раннее выявление и адекватная кардио-нефропротективная терапия способны остановить прогрессирование этих взаимосвязанных процессов.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в

здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №2. С. 5-18.

2. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №4. С. 5-17.

3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. - М., 2008. 37 с.

4. Нефрология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. ГЭОТАР Медиа, М. 2009. 720 с.

5. Панина И.Ю., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при ХБП // Артериальная гипертензия. 2006, №12. С.352-357.

6. Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Саратов, 2011. 46 с.

7. Шутов А.М., Саенко Ю.В. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина // Нефрология. 2006. Т. 10, №4. С. 18-22.

8. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals // Chronobiol Int. 2013. Vol.30, №3. P.355-410.

9. Arulkumaran N. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. // J. Nephrol. 2010. Т. 23, № 2. С. 189–193.

10. Bakris G. JS ISH-ISH-2 role of the kidney in resistant hypertension: why so resistant to BP control in CKD patients? // J Hypertens. 2016. Vol.34. Suppl 1. ISH Abstract Book. e191.

11. Bauer A., Rizas K.D. Renal denervation for resistant hypertension // N Engl J Med. 2014. Vol.371, №2. P.183-184.

12. Bhatt D.L., Bakris G.L. Renal denervation for resistant hypertension // N Engl J Med. 2014. Vol. 371, №2. P.184.

13. Boesen E.I. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure // Curr Opin Pharmacol. 2015. Vol.21. P. 25-34.

14. Boutari C., Stavropoulos K., Imprialos K., Doumas M., Karagiannis A. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension // Lancet. 2016. Vol.387(10026). P.1371-1372.

15. Boyle S.M., Berns J.S. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD // *Semin Nephrol.* 2014. Vol.34, №5. P.540-549.
16. Böhlke M, Barcellos F.C. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) trial results and beyond: does stenting have a role in ischemic nephropathy? // *Am J Kidney Dis.* 2015. Vol. 65, №4. P.611-22.
17. Braam B., Taler S.J., Rahman M., Fillaus J.A., Greco B.A., Forman J.P., Reisin E., Cohen D.L., Saklayen M.G., Hedayati S.S. Recognition and Management of Resistant Hypertension // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. Vol.12, №3. P.524-535.
18. Campese V.M. Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease // *Semin Nephrol.* 2014.Vol.34, №5.P.571-576.
19. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*, Matsushita K., van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis // *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073-2081.
20. Constantine G.R., Ranasinghe P., Weerasingha P. et al. Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Trials.* 2017. Vol.18, №1- P.124.
21. Dale A., Hartley P., Goldacre B.; COMPare project team. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension // *Lancet.* 2016. Vol.387(10026). P.1372-1373.
22. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E. et al. Endothelin // *Pharmacol Rev.* 2016. Vol.68, №2.P.357-418.
23. Digne-Malcolm H., Frise M.C., Dorrington K.L. How Do Antihypertensive Drugs Work? Insights from Studies of the Renal Regulation of Arterial Blood Pressure // *Front Physiol.* 2016. Vol.29, №7. P.320.
24. Drexler Y.R., Bomback A.S. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients // *Nephrol Dial Transplant.* 2014. Vol. 29, №7. P.1327-1335.
25. Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Long-Term Follow-Up of Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: Another Piece of the Puzzle? // *Hypertension.* 2017. Vol.69, №5. P.782-784.
26. Garofalo C., Borrelli S., Pacilio M., Minutolo R., Chiodini P., De Nicola L., Conte G. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies // *Am J Kidney Dis.* 2016. Vol. 67, №1. P.89-97.
27. Gheewala P.A., Zaidi S.T., Jose M.D., Bereznicki L., Peterson G.M., Castolino R.L. Effectiveness of targeted screening for chronic kidney disease in the community setting: a systematic review // *J Nephrol.* 2017 [Epub ahead of print]
28. Fox C.S. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. // *Lancet.* 2012. T. 380, № 9854. P.1662–1673.
29. Hamrahian S.M. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease // *Can J Cardiol.* 2017. Vol.33, №5. P. 557-576
30. Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease // *Adv Exp Med Biol.* - 2016. P. 307-325.
31. Hering D., Trzebski A., Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice // *Pol Arch Intern Med.* 2017. Vol.127, №3. P.195-204.
32. Jager K.J., Fraser S.D.S. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study // *Nephrol Dial Transplant.* 2017. Vol.32(suppl 2).ii121-ii128.
33. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // *Lancet.* 2013. Vol. 382. P. 260–272.
34. Judd E., Calhoun D.A. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015. Vol.22, №2. P.116-122.
35. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* // *Kidney Inter. (Suppl.).* 2012., № 2. P. 177-205
36. Kulenthiran S., Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to

SPYRAL // Clin Res Cardiol. 2017 Mar 22.P.475-484.

37. Kuznik A., Mardekian J., Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. // BMC Nephrol. 2013.T. 14, № 1. C.132

38. Qaseem A. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. // Ann. Intern. Med. 2013. T. 159, № 12. C. 835–47.

39. Quack I., Westenfeld R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with kidney disease // Dtsch Med Wochenschr. 2016. Vol.141, №24. P.1771-1776.

40. Leem J., Lee I.K. Mechanisms of Vascular Calcification: The Pivotal Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 // Endocrinol Metab (Seoul). 2016. Vol. 31, №1. P.52-61.

41. Liu X., Liu X., Huang W., Leo S., Li Y., Liu M., Yuan H. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review // Kidney Blood Press Res. 2014. Vol.39, №5. P.427-440.

42. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review // Lancet. 2015. Vol. 385. P. 1975–1982.

43. McGaughey T.J., Fletcher E.A., Shah S.A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis // Am J Hypertens. 2016. Vol.29, №4.-P.448-457.

44. Mahmoodi B.K. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis // Lancet. 2012. T. 380, № 9854. C. 1649–61

45. Matsushita K., van der Velde M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 2073–2081.

46. Matsushita K., Coresh J., Sang Y., Chalmers J., Fox C., et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of

individual participant data // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol.3, №7. P.514-525.

47. Namas W., Koistinen J., Paana T., Karjalainen P.P. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence // Ann Med. 2017. Vol. 10. P.1-12.

48. Raman V.K., Tsioufis C., Doumas M., Papademetriou V. Renal Denervation Therapy for Drug-Resistant Hypertension: Does It Still Work? //Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017. Vol.19, №5. P.39.

49. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Zebekakis P.E. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population // Semin Nephrol. 2014. Vol.34, №5. P.483-491.

50. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., Reynolds K., Calhoun D.A., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // Kidney Int. 2015. Vol.88, №3. P.622-632.

51. Sternlicht H., Bakris G.L. The Kidney in Hypertension // Med Clin North. 2017. Vol. 101, №1. P. 207-217.

52. Sukkar L., Hong D., Wong M.G., Badve S.V., Rogers K., Perkovic V., Walsh M., Yu X., Hillis G.S., Gallagher M., Jardine M. Effects of ischaemic conditioning on major clinical outcomes in people undergoing invasive procedures: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016.Vol. 355. P.5599.

53. Tanner R.M., Calhoun D.A., Bell E.K., Irvin M.R., Lackland D.T., Oparil S., Warnock D., Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD // Clin J Am Soc Nephrol. 2013. Vol.8, №9. P.1583-1590.

54. Tataru A.P., Barry A.R. A Systematic Review of Add-on Pharmacologic Therapy in the Treatment of Resistant Hypertension // Am J Cardiovasc Drugs. 2017 Mar 27. P.311-318

55. Thomopoulos C., Katsimagklis G., Archontakis S., Skalis G., Makris T. Optimizing the management of uncontrolled hypertension: what do triple fixed- dose drug combinations add? // Curr Vasc Pharmacol. 2017. P. 37-46.

56. Tsioufis C., Dimitriadis K., Kordalis A., Doumas M., Konstantinidis D., Kalos T., Mahfoud F., Papademetriou V., Tousoulis D. Renal denervation therapy: Can it contribute to better

blood pressure control in hypertension? // *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. P. 145-158.

57. Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015. Vol.24, №2. P.154-162.

58. Tsuruya K., Eriguchi M., Yamada S., Hirakata H., Kitazono T. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease // *Blood Purif*. 2015. Vol.40, №4. P.337-343.

59. Weber M.A., Black H., Bakris G., Krum H., et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 374(9699). P.1423-1431.

60. Widimský J. PATHWAY-2 Study: spironolactone vs placebo, bisoprolol and doxazosin to determine optimal treatment of resistant hypertension. Spironolactone high effective in lowering blood pressure in drug resistant hypertension // *Vnitř Lek*. 2015. Vol.61, №12. P.1067-1071.

61. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., Brown M.J. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension - Authors' reply // *Lancet*. 2016. Vol.387(10026). P.1373-1374.

62. Wolley M.J., Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison // *Curr Hypertens Rep*. 2016. Vol.18, №5. P.36.

63. Vemulapalli S., Tyson C.C., Svetkey L.P. Apparent treatment-resistant hypertension and chronic kidney disease: another cardiovascular-renal syndrome? // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, №6. P.489-499.

64. Verdalles Ú., Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Quiroga B., Galan I., Verde E., Perez de Jose A., Luño J. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease // *Nefrologia*. 2016. Vol.36, №5. P.523-529.

References:

1. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneniі [Cross-sectional (one-stage) studies in public health]. *Nauka i zdravookhraneniі* [Science and Healthcare]. 2015, №2. pp. 5-18.

2. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatoва M.A. Issledovaniya tipa «sluchay-

kontrol'» v zdravookhraneniі [Case-control studies in health care]. *Nauka i zdravookhraneniі* [Science and Healthcare]. 2015, №4. pp. 5-17.

3. *Natsional'nye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu arterial'noy gipertonii* [National recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of hypertension] .- M., 2008. 37 p.

4. *Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Nephrology. National guideline] / Pod red. N.A. Mukhina. GEOTAR Media, M. 2009. 720 p.

5. Panina I.Yu., Petrishchev N.N., Smirnov A.V. Arterial'naya gipertenziya i endotelial'naya disfunktsiya pri KhBP [Arterial hypertension and endothelial dysfunction in CKD]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2006, №12. pp.352-357.

6. Shvetsov M.Yu., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamyshova E.S. *Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya khronicheskoy bolezni pochek: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey* [Modern principles of diagnosis and treatment of chronic kidney disease: a methodical guide for doctors]. Saratov, 2011. 46 p.

7. Shutov A.M., Saenko Yu.V. Pleotropnye kardioprotektivnye efekty eritropoetina [Pleiotropic cardioprotective effects of erythropoietin]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2006. T. 10, №4. S. 18-22.

8. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013. Vol.30, №3. P.355-410.

9. Arulkumaran N. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J. Nephrol*. 2010. T. 23, № 2. pp. 189–193.

10. Bakris G. JS ISH-ISH-2 role of the kidney in resistant hypertension: why so resistant to BP control in CKD patients? *J Hypertens*. 2016. Vol.34. Suppl 1. ISH Abstract Book. e191.

11. Bauer A., Rizas K.D. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014. Vol.371, №2. P.183-184.

12. Bhatt D.L., Bakris G.L. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, №2. P.184.

13. Boesen E.I. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure. *Curr Opin Pharmacol*. 2015. Vol.21. P. 25-34.

14. Boutari C., Stavropoulos K., Imprialos K., Doumas M., Karagiannis A. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension. *Lancet*. 2016. Vol.387(10026). P.1371-1372.
15. Boyle S.M., Berns J.S. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD. *Semin Nephrol*. 2014. Vol.34, №5. P.540-549.
16. Böhlke M, Barcellos FC. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) trial results and beyond: does stenting have a role in ischemic nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 2015. Vol. 65, №4. P.611-22.
17. Braam B., Taler S.J., Rahman M., Fillaus J.A., Greco B.A., Forman J.P., Reisin E., Cohen D.L., Saklayen M.G., Hedayati S.S. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol.12, №3. P.524-535.
18. Campese V.M. Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014.Vol.34, №5.P.571-576.
19. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 2073-2081.
20. Constantine G.R., Ranasinghe P., Weeratunga P., et al. Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials*. 2017. Vol.18, №1- P.124.
21. Dale A., Hartley P., Goldacre B.; COMPare project team. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension. *Lancet*. 2016. Vol.387(10026). P.1372-1373.
22. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E. et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016. Vol.68, №2.P.357-418.
23. Digne-Malcolm H., Frise M.C., Dorrington K.L. How Do Antihypertensive Drugs Work? Insights from Studies of the Renal Regulation of Arterial Blood Pressure. *Front Physiol*. 2016. Vol.29, №7. P.320.
24. Drexler Y.R., Bomback A.S. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014. Vol. 29, №7. P.1327-1335.
25. Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Long-Term Follow-Up of Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: Another Piece of the Puzzle? *Hypertension*. 2017. Vol.69, №5. P.782-784.
26. Garofalo C., Borrelli S., Pacilio M., Minutolo R., Chiodini P., De Nicola L., Conte G. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2016. Vol. 67, №1. P.89-97.
27. Gheewala P.A., Zaidi S.T., Jose M.D., Bereznicki L., Peterson G.M., Castolino R.L. Effectiveness of targeted screening for chronic kidney disease in the community setting: a systematic review. *J Nephrol*. 2017 [Epub ahead of print]
28. Fox C.S. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012. T. 380, № 9854. P.1662–1673.
29. Hamrahian S.M. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2017. Vol.33, №5. P. 557-576
30. Hamrahian S.M, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2016. P. 307-325.
31. Hering D., Trzebski A., Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017. Vol.127, №3. P.195-204.
32. Jager K.J., Fraser S.D.S. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. Vol.32 (suppl 2). ii121-ii128.
33. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 260–272.
34. Judd E., Calhoun D.A. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015. Vol.22, №2. P.116-122.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. (Suppl.)*. 2012., № 2. P. 177-205

36. Kulenthiran S., Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. *Clin Res Cardiol.* 2017 Mar 22. P.475-484.
37. Kuznik A., Mardekian J., Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol.* 2013. T. 14, № 1. C.132
38. Qaseem A. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2013. T. 159, № 12. pp. 835–47.
39. Quack I., Westenfeld R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with kidney disease. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016. Vol.141, №24. P.1771-1776.
40. Leem J., Lee I.K. Mechanisms of Vascular Calcification: The Pivotal Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016. Vol. 31, №1. P.52-61.
41. Liu X., Liu X., Huang W., Leo S., Li Y., Liu M., Yuan H. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res.* 2014. Vol.39, №5. P.427-440.
42. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015. Vol. 385. P. 1975–1982.
43. McGaughey T.J., Fletcher E.A., Shah S.A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2016. Vol.29, №4.-P.448-457.
44. Mahmoodi B.K. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012. T. 380, № 9854. pp. 1649–61
45. Matsushita K., van der Velde M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073–2081.
46. Matsushita K., Coresh J., Sang Y., Chalmers J., Fox C., et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol.3, №7. P.514-525.
47. Namas W., Koistinen J., Paana T., Karjalainen P.P. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence. *Ann Med.* 2017. Vol. 10. P.1-12.
48. Raman V.K., Tsioufis C., Doumas M., Papademetriou V. Renal Denervation Therapy for Drug-Resistant Hypertension: Does It Still Work? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017. Vol.19, №5. P.39.
49. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Zebekakis P.E. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol.* 2014. Vol.34, №5. P.483-491.
50. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., Reynolds K., Calhoun D.A., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015. Vol.88, №3. P.622-632.
51. Sternlicht H., Bakris G.L. The Kidney in Hypertension. *Med Clin North.* 2017. Vol. 101, №1. P. 207-217.
52. Sukkar L., Hong D., Wong M.G., Badve S.V., Rogers K., Perkovic V., Walsh M., Yu X., Hillis G.S., Gallagher M., Jardine M. Effects of ischaemic conditioning on major clinical outcomes in people undergoing invasive procedures: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016.Vol. 355. P.5599.
53. Tanner R.M., Calhoun D.A., Bell E.K., Irvin M.R., Lackland D.T., Oparil S., Warnock D., Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. Vol.8, №9. P.1583-1590.
54. Tataru A.P., Barry A.R. A Systematic Review of Add-on Pharmacologic Therapy in the Treatment of Resistant Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017 Mar 27. P.311-318
55. Thomopoulos C., Katsimagklis G., Archontakis S., Skalis G., Makris T. Optimizing the management of uncontrolled hypertension: what do triple fixed- dose drug combinations add? *Curr Vasc Pharmacol.* 2017. P. 37-46.
56. Tsioufis C., Dimitriadis K., Kordalis A., Doumas M., Konstantinidis D., Kalos T., Mahfoud

F., Papademetriou V., Tousoulis D. Renal denervation therapy: Can it contribute to better blood pressure control in hypertension? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. P. 145-158.

57. Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015. Vol.24, №2. P.154-162.

58. Tsuruya K., Eriguchi M., Yamada S., Hirakata H., Kitazono T. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease. *Blood Purif*. 2015. Vol.40, №4. P.337-343.

59. Weber M.A., Black H., Bakris G., Krum H., et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009. Vol.374 (9699). P.1423-1431.

60. Widimský J. PATHWAY-2 Study: spironolactone vs placebo, bisoprolol and doxazosin to determine optimal treatment of resistant hypertension. Spironolactone high effective in lowering blood pressure in drug

resistant hypertension. *Vnitř Lek*. 2015. Vol.61, №12. P.1067-1071.

61. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., Brown M.J. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension - Authors' reply. *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10026). P.1373-1374.

62. Wolley M.J., Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep*. 2016. Vol.18, №5. P.36.

63. Vemulapalli S., Tyson C.C., Svetkey L.P. Apparent treatment-resistant hypertension and chronic kidney disease: another cardiovascular-renal syndrome? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, №6. P.489-499.

64. Verdalles Ú., Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Quiroga B., Galan I., Verde E., Perez de Jose A., Luño J. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2016. Vol.36, №5. P.523-529.

Контактная информация:

Мильчаков Кирилл Сергеевич. Высшая школа управления здравоохранения. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес: Российская Федерация, г. Москва, 119261 Ломоносовский Проспект 3 корпус 2 кв. 25

E-mail: info@lit-review.ru

Телефон: +79854619293

Получена: 26 сентября 2017 / Принята: 25 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616-053.2-12.007.2-008.331.1

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Елена И. Хагай¹, <http://orcid.org/0000-0001-5323-4001>

Гузьяль Д. Абильмажинова², <http://orcid.org/0000-0003-0007-9890>

Павлодарский филиал Государственного медицинского университета города Семей,

¹ Магистрант 2 года обучения по специальности «Медицина»;

² Кафедра внутренних болезней.

г. Павлодар, Республика Казахстан

Аннотация

Введение. Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей и подростков. Изучение врожденных аномалий сердца, методов диагностики и лечения началось еще в 30-х годах XX века. И по настоящее время данная проблема является актуальной для дальнейшего изучения, так как до сих пор нет алгоритма ранней диагностики ВПС. Наиболее частым и тяжелым осложнением многих ВПС является легочная гипертензия, которая при несвоевременном лечении приводит к инвалидизации и ранней детской смертности.

Цель: Изучение и анализ литературных данных по проблеме диагностики и лечения детей с врожденным пороком сердца, осложненным легочной гипертензией.

Стратегия поиска: нами проведен поиск и анализ научных публикаций в базах Pubmed, Medline, Web of Knowledge, Научная электронная библиотека. Глубина поиска составила 41 год, с 1975 по 2016годы.

Критериями включения источника в обзор явились: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры, полные версии статей, также были изучены протоколы диагностики и лечения детей с ВПС за последние 5 лет. Литература на русском и английском языках.

Критериями исключения стали: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации.

Результаты. Изучение литературы по данной теме показывает, что поздняя диагностика и несвоевременное лечение большинства ВПС осложняется легочной гипертензией. Это ухудшает прогноз и послеоперационное течение, влияет на процент выживаемости детей, увеличивает риск инвалидизации и смертности.

Выводы. Важнейшими задачами детской кардиологии являются оптимизация диагностики, прогнозирования и лечения врожденных пороков сердца, осложненных легочной гипертензией до и после хирургической коррекции, что приводит к улучшению качества жизни детей и снижению младенческой и детской смертности.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, лёгочная гипертензия, диагностика, лечение.

Summary

**CONGENITAL HEART DISEASES IN CHILDREN
COMPLICATED BY PULMONARY HYPERTENSION.
DIAGNOSIS AND TREATMENT. LITERATURE REVIEW.**

Yelena I. Khagay¹, <http://orcid.org/0000-0001-5323-4001>

Guzyal D. Abilmazhinova², <http://orcid.org/0000-0003-0007-9890>

Pavlodar branch of Semey State Medical University

¹ Master's Degree 2 course,

² Department of Internal Medicine

Pavlodar city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Congenital heart diseases (CHD) occupy one of the leading places in the structure of the incidence of children and adolescents. The study of congenital heart anomalies, methods of diagnosis and treatment began in the 30s of the XX century. And to date, this problem is relevant for further study, since there are still no algorithm of early diagnostic of the CHD. The most frequent and severe complication of many CHD is pulmonary hypertension, which, when untimely surgical treatment leads to disability and early infant mortality.

Purpose: To study and analyze the literature data on the diagnosis and treatment of children with congenital heart disease complicated by pulmonary hypertension.

Search strategy: we conducted a search and analysis of scientific publications in the databases Pubmed, Medline, Web of Knowledge, Scientific electronic library. The depth of the search was 41 years, from 1975 to 2016.

The criteria for inclusion of the source in the review were: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations; meta-analyzes and systematic reviews, full versions of articles, protocols for the diagnosis and treatment of children with CHD for the last 5 years have also been studied. Literature in Russian and English.

Criteria for exclusion were: articles describing single cases, summaries of reports, personal reports and newspaper publications.

Results. A study of the literature on this topic shows that late diagnosis and untimely treatment of most of the CHD is complicated by pulmonary hypertension. This worsens the prognosis and postoperative course, affects the survival rate of children, increases the risk of disability and mortality.

Conclusions. The most important tasks of pediatric cardiology are optimization of diagnosis, prognosis and treatment of congenital heart defects complicated by pulmonary hypertension before and after surgical correction, which leads to an improvement in the quality of life of children and a decreasing of infant and child mortality.

Key words: *congenital heart diseases, pulmonary hypertension, diagnosis, treatment.*

Тұжырым

**БАЛАЛАРДЫҢ ӨКПЕЛІК ГИПЕРТЕНЗИЯМЕН АСҚЫНҒАН
ТУА БІТКЕН ЖҮРЕК АҚАУЛАРЫ. ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ
ЕМІ. ӘДЕБИ ШОЛУ.**

Елена И. Хагай¹, <http://orcid.org/0000-0001-5323-4001>

Гузьяль Д. Абилямжинова², <http://orcid.org/0000-0003-0007-9890>

Семей қаласы Мемлекеттік Медициналық Университетінің Павлодар қаласындағы филиалы

¹ "Медицина" мамандығы бойынша 2-оқу жылының магистранты;

² Ішкі аурулар кафедрасы.

Павлодар қаласы, Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Балалар мен жасөспірімдер сырқаттанушылық құрылымында туа біткен жүрек ақаулары (ТЖА) алдыңғы орындардың бірін алады. Жүректің туа біткен ауытқушылықтарын, диагностика және емдеудің әдістері зерттеу ХХ ғасырдың 30-шы жылдарында басталды. Және осы уақытқа дейін бұл проблема өзекті болып табылады, өйткені әлі күнге дейін ТЖА ерте диагностикалау алгоритмі жоқ. Көптеген ТЖА ең жиі және ауыр асқынуларының бірі - өкпе гипертензиясы болып табылады, оны дер кезінде емдемесе балаларды ерте мүгедектікке және балалар өлім-жітіміне әкеп соғады.

Кіріспе. Балалар мен жасөспірімдер сырқаттанушылық құрылымында туа біткен жүрек ақаулары (ТЖА) алдыңғы орындардың бірін алады. Жүректің туа біткен ауытқушылықтарын, диагностика және емдеудің әдістері зерттеу ХХ ғасырдың 30-шы жылдарында басталды. Және осы уақытқа дейін бұл проблема өзекті болып табылады, өйткені әлі күнге дейін ТЖА ерте диагностикалау алгоритмі жоқ. Көптеген ТЖА ең жиі және ауыр асқынуларының бірі - өкпе гипертензиясы болып табылады, оны дер кезінде емдемесе балаларды ерте мүгедектікке және балалар өлім-жітіміне әкеп соғады.

Мақсаты: Өкпелік гипертензиямен асқынған туа біткен жүрек ауруы бар балаларды диагностикалау және емдеу туралы әдеби деректерді зерттеу және талдау.

Іздеу стратегиясы: Pubmed, Medline, Web of Knowledge, Ғылыми электронды кітапханадағы ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау жүргізілді. Іздеудің тереңдігі 1975 жылдан 2016 жылға дейін 41 жыл болды.

Дереккөзді шолуда енгізу критерийлері мыналар болды: үлкен популяцияларда жүргізілген рандомизацияланған және когортты зерттеулер туралы есептер; мета-талдаулар мен жүйелі шолулар, мақалалардың толық нұсқалары, соңғы 5 жылда ТЖА бар балаларды диагностикалау және емдеу туралы хаттамалары зерттелді. Орыс және ағылшын тілдеріндегі әдебиеттер.

Шегеру критерийлері: жалғыз жағдайларды сипаттайтын мақалалар, есептердің түйіндемесі, жеке есептер және газет басылымдары.

Нәтижелері. Осы тақырып бойынша әдебиетті зерттеу көрсеткендей, көптеген ТЖА кеш диагностикалау және уақтылы емдемеу, өкпе гипертензия қиындатылатының көрсетеді. Бұл болжамды және отадан кейінгі емдеуді нашарлатады, балалардың өмір сүру деңгейіне әсер етеді, мүгедектік мен өлім-жітім қаупін арттырады.

Қорытынды. Балалар кардиологиясында диагностиканы онтайландыру, хирургиялық емдеудің алдында және одан кейінгі өкпе гипертензиясымен күрделенген туа біткен жүрек ақауларын болжау және емдеу ең маңызды міндеттері болып табылады, бұл балалардың өмір сүру сапасын жақсарту және сәби мен бала өлімін төмендетуі болып табылады.

Түйінді сөздер: туа біткен жүрек ақауы, өкпе гипертензиясы, диагностика жасау, емдеу.

Библиографическая ссылка:

Хагай Е.И., Абилямжинова Г.Д. Врожденные пороки сердца у детей, осложненные легочной гипертензией. Диагностика и лечение. Литературный обзор // Наука и Здоровоохранение. 2017. №5. С. 129-144.

Khagay Ye.I., Abilmazhinova G.D. Congenital heart diseases in children complicated by pulmonary hypertension. Diagnosis and treatment. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 129-144.

Хагай Е.И., Абилямжинова Г.Д. Өкпе гипертензиясымен асқынған, балалардың туа біткен жүрек ақаулары. Диагностикасы және емі. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 129-144.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему для всех стран мира. [44, 14]. По данным зарубежных и отечественных авторов врожденные пороки

сердца встречаются с разной частотой, варьируясь от 2,4 до 14,15/1000 новорожденных [34, 35, 42, 53]. Изучив официальную статистику Республики Казахстан с 2003 по 2012 года, частота встречаемости ВПС в нашей стране

колеблется от 4,4 до 9,1/1000 новорожденных.

В раннем неонатальном периоде диагностика ВПС может быть затруднена ввиду не специфичности симптомов. Многие, даже критические ВПС в период адаптации новорожденного могут протекать с минимальными проявлениями, либо маскироваться под симптомы других заболеваний [16]. Большие расходы на лечение, уход и реабилитацию детей с врожденными пороками сердца объясняют приоритетные задачи здравоохранения по разработке и улучшению методов диагностики и лечения.

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это аномалии строения сердца и крупных сосудов, формирующиеся в период эмбрионального развития, в результате которых возникают нарушения гемодинамики [17]. ВПС представляют собой гетерогенную группу врожденных дефектов с множеством известных и неизвестных причин их возникновения. Для большинства структурных аномалий сердечно-сосудистой системы генетические и биохимические ошибки развития неизвестны. В настоящее время все больше исследований проводится по выяснению генетических, биохимических и клеточных механизмов, связанных с нормальным и аномальным развитием сердечно-сосудистой системы. Это приводит к улучшению клинической диагностики и развитию генетического консультирования семей, предрасположенных к развитию врожденных аномалий сердца [38].

Целью нашего исследования явилось изучение и анализ литературных данных по

проблеме диагностики и лечения детей с врожденным пороком сердца, осложненным легочной гипертензией.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился в базах Pubmed, Medline, Web of Knowledge, Научная электронная библиотека КиберЛенинка. Глубина поиска с 1975 по 2016 годы.

Критерии включения источника в обзор: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры, полные версии статей, также были изучены протоколы диагностики и лечения детей с ВПС за последние 5 лет. Литература на русском и английском языках.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации.

Обсуждение результатов. Существуют более 100 вариантов ВПС и множество их сочетаний. В связи с этим классификация ВПС затруднена. Впервые классификация болезней сердца у детей была разработана и принята в 1970 году в Гронингене (Нидерланды), затем в 1976 году в Женеве была пересмотрена и дополнена. Позже в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева АМН СССР была разработана классификация, основанная на распределении ВПС с учетом их анатомических особенностей и гемодинамических нарушений, наиболее часто используемая в клинической работе (таблица 1). Эта классификация имеет 15 групп пороков. Из них наиболее часто встречаются 4 группы.

Таблица 1.

Классификация врожденных пороков сердца (НЦССХ им. А. Н. Бакулева).

| Нарушения гемодинамики | Пороки |
|--|--|
| ВПС с повышенным лёгочным кровотоком | ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки ДМПП - дефект межпредсердной перегородки ОАП - открытый артериальный проток Дефект аорто-лёгочной перегородки |
| ВПС с препятствием оттока крови из желудочков | Стеноз легочной артерии Стеноз аорты |
| ВПС с аномальным отхождением магистральных сосудов и нормальным расположением желудочков | Тетрада Фалло ТМС - транспозиция магистральных сосудов Общий артериальный ствол |
| Аномалии дуги аорты | КоА - коарктация аорты Двойная дуга аорты |

Для практикующих врачей-кардиологов удобнее пользоваться более упрощенным делением ВПС на три группы.

1. ВПС бледного типа с артериовенозным шунтом – ДМЖП, ДМПП, ОАП; атрио-вентрикулярная коммуникация (АВК).

2. ВПС синего типа с веноартериальным шунтом – транспозиция магистральных сосудов (ТМС), тетрада Фалло (ТФ), триада Фалло, атрезия трикуспидального клапана (АТК) и т.д.

3. ВПС без сброса, но с препятствием на пути кровотока из желудочков – стенозы легочной артерии (СЛА) и аорты, коарктация аорты (КоА) [4].

Более 50-60% всех ВПС относятся к порокам с обогащением МКК, протекающим преимущественно без цианоза и с артериовенозным шунтом крови. Из них наиболее часто диагностируют ДМЖП (15-23%), ОАП (6-18%), ДМПП (2,5-16%) [13]. Самым тяжелым и опасным осложнением данных ВПС является легочная гипертензия. Разные врожденные пороки сердца осложняются развитием легочной гипертензии в 30-50 % случаев. Среди часто встречающихся врожденных пороков сердца легочная гипертензия в 55-60% осложняет дефект межжелудочковой перегородки уже в раннем возрасте, в 20-27% -дефект межпредсердной перегородки, в более старших возрастных группах и в 9-35% осложняет открытый артериальный проток [27]. Огромную роль играет своевременное выявление пороков сердца. При позднем диагностировании выявляется грозное и тяжелое осложнение естественного течения ВПС – это лёгочная гипертензия. Она существенно ухудшает прогнозы для жизни, исход оперативного лечения и выживаемость пациентов.

Легочная гипертензия. Определение, классификация.

Легочная гипертензия (ЛГ) - это состояние, при котором среднее давление в легочной артерии (ДЛА) более или равно 25 мм.рт.ст в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Согласно современной классификации, выделяют 5 групп легочной гипертензии по клиническим, патофизиологическим и терапевтическим

особенностям. Легочная гипертензия ассоциированная с ВПС (системно-легочными шунтами) относятся к первой группе данной классификации [31]. В 2011 году в Панаме рабочая группа Института изучения заболеваний сосудов легких внесла предложение о формировании терминологии и классификации ЛГ у детей [24]. Согласно их рекомендациям, обязательным критерием гипертензионной сосудистой болезни легких у детей является повышение легочного сосудистого сопротивления более 3 ед. Вуда \times м2. В некоторых случаях это обусловлено тем, что при лево-правых системно-легочных шунтах, повышение давления в легочной артерии не сопровождается увеличением легочного сосудистого сопротивления, и у этих детей необходима скорейшая оперативная коррекция порока, а не медикаментозное лечение. ЛГ формируется в три основные стадии: 1) гиперводемическая; 2) смешанная; 3) склеротическая [12, 2, 18]. При гиперводемической стадии происходит большой артериовенозный сброс крови в малый круг кровообращения и незначительный защитный спазм сосудов. В смешанной стадии легочной гипертензии повышение давления в легочной артерии обусловлено защитным спазмом сосудов легких, ограничивающим артериовенозный сброс. Вазоконстрикция является важным механизмом адаптационной системы организма. Склеротическая стадия легочной гипертензии характеризуется необратимыми изменениями в легочных сосудах. Сосудистыми звеньями патогенеза заболевания являются вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности легочных сосудов и их облитерация [22, 5, 6].

Выделение стадий ЛГ имеют колоссальное практическое значение, т.к. помогают определять тактику консервативного лечения и уточнять рациональные сроки оперативного вмешательства, а также делать прогнозы результатов хирургической коррекции порока.

Диагностика легочной гипертензии.

Ранняя диагностика и проведение своевременного лечения ЛГ препятствуют ремоделированию сосудов и останавливают прогрессирование заболевания.

Клинические проявления большинства пороков сердца, как правило, проявляются после 2-х месяцев от рождения, и зависят от величины сброса крови через дефект и градиента давления между правым и левым желудочком. Первыми симптомами пороков сердца являются: одышка при кормлении, при физических нагрузках, отставание в массе тела, бледность, мраморность кожных покровов, потливость, кашель, быстрая утомляемость, частые респираторные инфекции. Объективно вышеуказанные пороки сердца проявляются патологическими шумами, цианозом, расширением границ сердца, нарушением ритма сердца. Некоторые пороки, например ДМПП, могут не иметь клинических проявлений вплоть до подросткового или взрослого возраста [3]. Клиническая картина легочной гипертензии неспецифична и имеет аналогичные симптомы. Наиболее частым симптомом является одышка, которая проявляется при физической нагрузке, а при прогрессировании заболевания появляется в покое. Поздняя диагностика ВПС приводит к развитию легочной гипертензии, которая осложняет течение пороков, ухудшению результатов лечения и инвалидизации.

Инструментальная диагностика врожденных пороков сердца включает неинвазивные и инвазивные методы исследования, такие как эхокардиография (ЭХО КГ), электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, определение газового состава крови, определение функции внешнего дыхания, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и КПОС. Наряду с ЭКГ первым методом исследования при ВПС является рентгенография ОГК, которая позволяет оценить форму тени сердца, оценить изменение размер камер сердца и крупных сосудов [7]. На рентгенографии лёгочный рисунок усилен и обогащен за счет артериального русла, талия сердца сглажена из-за выбухания лёгочной артерии, правый контур сердца увеличен из-за дилатированного правого предсердия [29]. Данные рентгенографии дают нам лишь ориентировочное представление о состоянии структуры легочной ткани и возможность

предположить наличие ВПС.

ЭКГ при неосложненном течении ВПС может быть нормальной, особенно при небольшом сбросе крови через дефект. При значительном сбросе крови слева направо могут определяться признаки гипертрофии левого предсердия, при легочной гипертензии – гипертрофия обоих предсердий. Часто выявляются признаки гипертрофии левого желудочка, обычно с его перегрузкой, или диастолическая перегрузка левого желудочка. При легочной гипертензии наблюдается комбинированная гипертрофия обоих желудочков. Электрическая ось сердца может быть расположена нормально или умеренно отклонена влево. Встречается также блокада левой ножки пучка Гиса. У больных с резко выраженной легочной гипертензией иногда возникает шунт справа налево. Это приводит к значительной гипертрофии правого предсердия и правого желудочка и к отклонению электрической оси сердца вправо [15].

Предварительно диагностировать ВПС и наличие тяжелой ЛГ можно с помощью такого неинвазивного метода, как ЭХОКГ, но наиболее точным методом, так называемым «золотым стандартом» диагностики ЛГ, является инвазивное измерение давления в правых отделах сердца посредством их катетеризации [10]. ЭХО КГ используется для скрининга и первоначальной оценки функции правого желудочка, а также оценки давления в легочной артерии. По классификации Ф.Углова и А.Попова легочная гипертензия делится на степени в зависимости от величины расчетного давления в легочной артерии (РДЛА). Так при I степени оно составляет 25-50 мм.рт.ст., при II степени 51-75 мм.рт.ст., при III степени 76-110 мм.рт.ст и при IV степени более 111 мм.рт.ст. Ультразвуковое исследование сердца позволяет изучить анатомию сердца и его функциональное состояние, особенно при применении доплерографии. Используется одномерная ЭхоКГ, которая показывает графическую развертку движения структур сердца во времени. Возможности данного метода ограничены для описания топографических взаимоотношений структур сердца, но все же одномерная ЭхоКГ остается важным в

диагностике некоторых морфометрических показателей и функционального состояния сердца. Двухмерная ЭхоКГ имеет высокий потенциал для оценки пространственных взаимоотношений структур сердца. С помощью этого метода мы можем получить достаточно точный диагноз при пороках сердца. Допплерография дополняет УЗИ возможностью определять регургитацию на клапанах сердца и внутрисердечные шунты. Также, при доплерографии количественно определяются градиенты давления на клапанах, сердечный выброс и расчеты давления в полостях сердца [8]. Однако этот метод может быть ограничен. Выставить диагноз ЛГ по эхокардиографии невозможно, когда скорость трикуспидальной регургитации менее 2,8 м/с и систолическое давление в легочной артерии менее 36 мм рт. ст., при этом отсутствуют дополнительные признаки ЛГ. При наличии дополнительных эхокардиографических критериев, таких как дилатация легочной артерии, увеличение скорости регургитации на клапане легочной артерии, укорочение времени ускорения потока в легочной артерии, нарушение формы и функции межжелудочковой перегородки, увеличение размеров правых камер сердца, гипертрофия правого желудочка, диагноз ЛГ возможен. Также возможен диагноз ЛГ при скорости трикуспидальной регургитации более 2,9 м/с и систолическом давлении в легочной артерии более 37 мм рт. ст. Если скорость трикуспидальной регургитации более 3,4 м/с и систолическое давление в легочной артерии более 50 мм рт. ст., диагноз ЛГ весьма вероятен [9].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - метод диагностического исследования, позволяющий получить изображение в необходимой истинной плоскости. При этом возможно изучить не только морфологию сердца, но и морфологию и растяжимость легочной артерии. Метод не дает лучевую нагрузку, но вместе с тем не всегда возможен у детей раннего возраста, в связи с необходимостью применения анестезиологического пособия. По данным немногих исследований чувствительность и специфичность МРТ в диагностике ЛГ у детей высока, при условии наличия диаметра

легочной артерии ≥ 25 мм. Поэтому все еще проводятся многочисленные исследования по определению эффективности и достоверности этого метода у детей [20, 47].

До сегодняшних дней инвазивный метод исследования - КПОС является наиболее точным и информативным методом определения сердечной анатомии, физиологии и точного измерения давления в легочной артерии. Во время КПОС производят измерение следующих гемодинамических параметров: содержание кислорода в крови в соответствующих отделах сердца, измерение давления в полостях и легочной артерии, сердечный выброс, внутрисердечные шунты, градиенты. Получив результаты, подсчитывают соотношение легочного кровотока к системному (Q_p/Q_s), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), вычисляют площади клапанов. При этом, его не всегда возможно применить, учитывая тяжесть состояния ребенка с пороком сердца. Данный метод исследования должен проводиться после выполнения всех других диагностических исследований, является технически сложной процедурой и требует большого внимания для получения клинически достоверной и полезной информации. Проведение КПОС требует использование общего наркоза у детей раннего возраста или применение местной анестезии с добавлением различных седативных препаратов. Поэтому для получения высокой информативности от процедуры и низкого риска осложнений данный вид исследования рекомендовано выполнять в экспертных центрах [40].

За последнее десятилетие, внедрение и расширение возможностей неинвазивных методов исследования значительно уменьшило число диагностических зондирований [36].

Одним из методов, нашедшим широкое распространение, является КТ ангиокардиография произведенная на мультиспиральном компьютерном томографе. Основная роль его заключается в том, чтобы продемонстрировать особенности вторичных форм ЛГ. Позволяет получить необходимую информацию об анатомии порока, состоянии легких и других органов грудной клетки.

Полученные данные помогают определить дальнейшую тактику лечения, планировать объем оперативного вмешательства и дают возможность оценить хирургические результаты. С помощью данного метода мы можем также определить признаки легочной гипертензии, однако нет данных в литературе, проводились ли исследования по изменению плотности легочной ткани, в зависимости от степени ЛГ, что требует дальнейшего изучения. Хотя эхокардиография остается первичным исследованием, метод визуализации для оценки врожденных сердечных и сосудистых аномалий с помощью КТ остается чрезвычайно полезным дополнением.

Также необходимо разработать протоколы диагностики, чтобы уменьшить воздействие ионизирующего излучения, а последующие КТ должны быть сведены к минимуму [32].

Консервативное лечение.

На сегодняшний день нет четких алгоритмов лечения детей с ЛАГ, ассоциированной с ВПС [28]. По рекомендациям экспертов международных кардиологических и пульмонологических сообществ у детей возможно использовать терапевтический алгоритм, аналогичный применяемому у взрослых (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Терапия ЛАГ, ассоциированной с ВПС у детей основана на рекомендациях общего характера и специального медикаментозного лечения.

Общие мероприятия включают в себя: профилактику инфекционной бронхолегочной патологии, для чего всем пациентам необходимо проводить вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции. Умеренные физические нагрузки позволяют улучшить функциональные параметры сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Не менее важным аспектом ведения детей с ЛАГ является психологическая коррекция, направленная на устранение тревоги и депрессии, проводимая психологом или психиатром [46, 48].

Медикаментозная терапия пациентов с ЛАГ направлена как на лечение и коррекцию хронической сердечной недостаточности, так и на степень снижения давления в легочной артерии.

Для лечения легочной артериальной гипертензии используют: кислород, диуретики, дигоксин; антикоагулянты; вазодилататоры (при положительном тесте на вазореактивность); антагонисты рецепторов эндотелина; простагландины и их аналоги; ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5);

При снижении парциального давления кислорода менее 60 мм рт. ст. необходимы сеансы кислородотерапии [51].

Применение неспецифической терапии ЛАГ общепринято и представлено в таблице, в соответствии с уровнем и классом доказательной базы (таблица 2).

Таблица 2.

Препараты для лечения.

| Терапия | Класс рекомендаций | Уровень доказательности |
|---|--------------------|-------------------------|
| Кислородотерапия при снижении парциального давления менее 60 мм.рт.ст. | I | C |
| Диуретики у пациентов с отеками и признаками правожелудочковой недостаточности. | I | C |
| Применение пероральных антикоагулянтов у детей недостаточно изучены, использование их спорно. | IIa | C |
| Сердечные гликозиды у детей с ЛАГ, при предсердных тахикардиях. | IIb | C |

Диуретики применяются у детей из расчета 1мг/кг массы тела разовая доза, количество приема назначается индивидуально. Для приема сердечных гликозидов рассчитывается поддерживающая доза 5-8мкг/кг/в сутки, в 2 приема.

На сегодняшний день появились руководства и алгоритмы по использованию ЛАГ-специфической терапии у детей, с помощью которых мы можем оптимизировать и улучшить лечение пациентов данной категории. Но, к сожалению, мы не обладаем всем арсеналом ЛАГ-специфических препаратов в Казахстане, поэтому их использование ограничено. При выборе тактики лечения ЛАГ, необходимо использовать алгоритмы, учитывающие класс рекомендаций и уровень доказательности, а также функциональный класс ЛГ.

Простаноиды и их аналоги. Препараты этой группы являются мощными вазодилататорами с дополнительным антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным эффектами. Поэтому простаноиды успешно снижают давление в легочной артерии и предотвращают или замедляют ремоделирование легочных сосудов, препятствуют образованию в них тромбов. Было доказано, что длительное использование внутривенных инъекций эпопростенола у детей улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость у пациентов с ЛАГ и является препаратом выбора у многих тяжелых больных с ЛАГ (прежде всего, при IV функциональном классе), однако постоянное внутривенное введение этого препарата неудобно в практике [43]. Трепростинил применяют при III и IV функциональном классе ЛАГ. Он оказался более эффективным и безопасным у детей, по сравнению с эпопростенолом [41]. Берапрост — первый пероральный простаноид, доказавший свою эффективность в лечении ЛГ. Но эффект берапроста кратковременный и он имеет много побочных эффектов. Применение в практике данного препарата у детей можно встретить лишь в единичных публикациях [1]. Илопрост — первый простаноид, рекомендованный для лечения ЛАГ для ингаляционного применения. Он чаще

используется при функциональном классе III и IV. В последние годы появляются все больше сообщений о его успешном применении в педиатрии. Однако режим дозирования от 6 до 9 раз в день вызывает некоторые затруднения в его применении. Помимо ингаляционной, илопрост существует в пероральной и внутривенной формах [21].

В Казахстане недавно стал применяться илопрост в ингаляционной форме, но влияние его на выживаемость и долгосрочный прогноз еще изучается.

Замечено также, что детям эффективны более высокие дозы простаноидов, чем для взрослых, т.к. у них чаще развивается толерантность к препаратам, что требует постоянной коррекции дозировок.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов наиболее изучены и приоритетны в лечении ЛАГ как детей, так и у взрослых пациентов. Данный класс лекарственных препаратов назначается наиболее часто. Бозентан — пероральный антагонист рецепторов эндотелина А и В. Препарат полностью блокирует нежелательные эффекты эндотелина при легочной гипертензии, а также существенно замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует улучшению клинического течения ЛГ. Бозентан представляется безопасным и хорошо переносимым детьми препаратом, с показателем высокой выживаемости пациентов с легочной гипертензией. По результатам последних исследований бозентан рекомендован в лечении ЛГ II функционального класса у детей с 2 лет, что делает его одним из немногих разрешенных в педиатрии. Дозировка препарата зависит от массы тела ребенка. При массе тела от 10кг и до 20кг поддерживающая доза 31,25мг х 2р/сутки, от 20кг до 40кг 62,5мг х 2р/сутки, дети более 40кг должны получать 125мг х 2р/сутки. В Казахстане бозентан используется в лечении легочной артериальной гипертензии у детей с 3-летнего возраста. Это единственный зарегистрированный препарат для специфической терапии легочной артериальной гипертензии, имеющийся в данный момент на территории Казахстана [25, 26, 33, 37]. Однако, учитывая высокую стоимость препарата, и приобретение его

только за счет республиканских средств, показания и применение его также ограничено.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5. На сегодняшний день существует 3 ингибитора фосфодиэстеразы-5 — силденафил, тадалафил и варденафил. Селективность к легочным сосудам выявлена у первых двух. В Казахстане активно используется и применяется при лечении ЛАГ, ассоциированной с ВПС у детей - силденафил. Исследования с силденафилом продолжаются по сей день, но рекомендации по дозированию достаточно противоречивы. В одном исследовании была показана неэффективность низких доз силденафила. В другом исследовании установлено, что доза препарата 0,5 мг/кг в день приводила к улучшению легочной гемодинамики и клинической картины заболевания. Тем не менее, с мая 2011 года в Европе, силденафил был одобрен для лечения легочной артериальной гипертензии у детей в дозах 10 мг 3 раза в день для детей с массой тела менее 20 кг и 20 мг 3 раза в день для детей с массой тела более 20 кг [23, 54].

Хирургическое лечение ВПС.

Единственной профилактикой развития легочной гипертензии при врожденных пороках сердца является своевременная их коррекция, которая осуществляется с помощью оперативного вмешательства.

Способы хирургического лечения ВПС делятся на: радикальную, паллиативную и гемодинамическую коррекцию порока. Радикальная коррекция включает полное восстановление анатомии и гемодинамики сердца, паллиативная операция – это неполное восстановление анатомии и частичное улучшение гемодинамики, гемодинамическая коррекция разделяет кровотоки большого и малого кругов кровообращения без восстановления анатомии сердца.

Операции делятся на открытые, с использованием искусственного кровообращения, остановкой сердца или без него, и эндоваскулярные, с применением различных устройств, таких как окклюдеры.

Хирургическое лечение «бледных» пороков сердца с артериовенозным шунтом (ДМЖП, ДМПП) проводится в условиях искусственного

кровообращения, гипотермии и кардиopleгии. Существуют различные доступы: срединная стернотомия, частичная стернотомия или правосторонняя торакотомия. У детей практически всегда используется срединная стернотомия. Доступ к перегородке происходит через правое предсердие. При маленьких дефектах проводится ушивание отверстия, при дефектах большого диаметра – пластика заплатой из ауто, ксеноперикарда или синтетической заплаты.

Данный метод операции показан детям новорожденного периода при недостаточности кровообращения, при прогрессировании легочной гипертензии, при первичном ДМПП, при сочетанных ВПС.

Недоношенным детям при проявлении симптомов сердечной недостаточности и высокого риска радикальной коррекции порока, проводится паллиативная операция, с целью предотвращения развития высокой легочной гипертензии. Это операция по суживанию ствола легочной артерии – операция Мюллера, или бандинг легочной артерии. При изолированных септальных дефектах МПП и МЖП может применяться эндоваскулярное закрытие дефекта, с помощью окклюдеров. Это миниинвазивная операция, которая осуществляется доступом через бедренную артерию, с помощью окклюдера типа Amplatzer проводится закрытие дефекта. При этой операции производится пункция бедренной вены, окклюдер, находящийся в специальном катетере, доставляется к месту расположения дефекта и устанавливается там. В отдаленном периоде после операции, устройство прорастает собственными тканями и становится частью перегородки [29, 45, 52].

Открытые артериальные протоки также оперируются двумя способами, небольшие ОАП у детей от 6-ти месяцев размером менее 4мм закрываются эндоваскулярно с помощью спиралей, протоки большего диаметра – окклюдерами. У недоношенных детей и детей грудного возраста проводятся открытые операции - через заднебоковую левостороннюю торакотомию перевязка ОАП путем наложения двух лигатур; клипирование ОАП титановыми скобками [49].

Заключение

При проведении своевременной диагностики и оперативного лечения прогноз у большинства пациентов благоприятный, а качество жизни становится высоким. Отмечается отличное здоровье, нормализуется хорошая переносимость физических нагрузок, восстанавливается соматический рост, отсутствуют какие либо осложнения.

Изучив литературные данные по выбранной теме можно сделать заключение, что легочная гипертензия является одним из тяжелых проявлений гемодинамических нарушений при ВПС, приводящих к развитию обструктивной болезни легочных сосудов. Без ранней диагностики и своевременной коррекции пороков она встречается в тяжелой форме приблизительно у 30% детей с ВПС. Легочная гипертензия должна быть предметом особого внимания и терапевтического воздействия врачей на всех этапах лечения — дооперационном, во время операции и после нее. К сожалению, в некоторых случаях она может сохраняться и даже прогрессировать, несмотря на адекватное терапевтическое и хирургическое лечение [11, 19, 30, 50, 55]. ВПС

Литература:

1. Агаипов Л.И., Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей //, Лечащий врач, 2 часть, 2014 №4. р. 50-53.
2. Белозеров Ю.М. Детская кардиология. М.: Мед-пресс информ, 2004. - 600 р.
3. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б., Болезни сердца и сосудов у детей// Том 1, Москва, 1987. – р. 216-240.
4. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство. – М.: Медицина, 1989. – 752 р.
5. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. М.: Медицина; 1975. Р. 247.
6. Горбачевский С.В. Проблема легочной гипертензии в хирургии ВПС у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995. р.121.
7. Дуйсенбаева Б.С., Автореф. дис. ... «Эпидемиологические аспекты и сравнительная оценка томографических методов диагностики при врожденных пороках сердечно-сосудистой системы в Казахстане», Астана 2013, р. 22-26.
8. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца / Под ред. А.Ф. Возианова. — К.: Книга плюс, 2008. – 1168 р.
9. Камалов И.И., Галявич А.С., Молокович Г.Н., Современные аспекты лучевой диагностики врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста, Казанский медицинский журнал, 2006, Т. 87, №1, р. 7-9.
10. Легочная гипертензия. Конценсус ACC/АНА (2009), Medicine review. 4(9) (2009). <http://www.medreview.com.ua/>
11. Мартынюк Т.В., Коносова И.Д., Чазова И.Е. Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии. Consilium medicum. 2003; 5: р.1–4.
12. Мощич П.С., Сидельников В.М., Кривченя Д.Ю. Кардиология детского возраста, Киев, 1986, р.144-149.
13. Мутафьян О.А., Детская кардиология. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. – р.170-177.
14. Николаева Т.Н. Гемомикроциркуляция: патология при врожденных пороках сердца. - М., 1996. 179 р.
15. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997, р.528.
16. Прахов А.В., Неонатальная кардиология. – Н.Новгород, 2008. – 388 р.
17. Шабалов Н.П., Детские болезни, том 2, Питер, 2007, 928 р.
18. Шипулин В.М., Мерунко А.А., Иванов С.Н. и др. Вопросы патологии сердца у детей. - Томск: Красное знамя, 2000. - 114 р.
19. Щеглова К.Т., Горностаев А.А., Черногоров А.Е., Базылев В.В., Первый опыт применения Бозентана в составе комбинированной терапии легочной гипертензии в раннем после операционном периоде у детей первого года жизни после радикальной коррекции врожденных пороков сердца с избыточным легочным кровотоком.// Детские болезни сердца и сосудов, 2015. №3; р.57-64.
20. Ayhan Pektas, Rana Olgunturk, Ayhan Cevik, Semiha Terlemez, Emre Kasar and Yusuf Ali Oner. Texas Heart Institute Journal, Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Pulmonary

Hypertension 2015 Jun; 42 (3), p.209-215. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473612/] (дата обращения: 03.08.2017).

21. Alehan D., Yildirim I., Sahin M. et al. Long-term inhaled iloprost use in children with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young*. 2012; 22: p. 396–403.

22. Astrid E. Lammers, Franz Freudenthal, Ian Adatia, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulmonary Circulation* 2011; Vol 1: No 2; p. 280-285 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161406/]

23. Barst R. J., McGoon M. D., Elliott C. G., Foreman A. J., Miller D. P. et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management, *Circulation*. 2012; 125: p. 113–122.

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086881] (дата обращения 03.08.2017).

24. Barst R. J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension, *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: p40–47. [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704004413?via%3Dihub] (дата обращения 04.08.2017)

25. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension, *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7: p. 225–233. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term] (дата обращения 21.08.2017).

26. Beghetti M., Haworth S. G., Bonnet D. et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study, *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68: p. 948–955. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term] (дата обращения 21.08.2017)

27. Beghetti M., Tissot C. Pulmonary Hypertension in Congenital Shunts. *Rev. Esp. Cardiol*. 2010; 63: 1179–93. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term] (дата обращения 21.08.2017)

28. Dan-Chen Wu, Hong-Da Zhang, Zhi-Cheng Jing. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension, *Curr Hypertens Rep*. 2013 Oct 27.

[https://link.springer.com/journal/11906]. (дата обращения 21.08.2017)

29. David B. Frank and Brian D. Hanna. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease and Eisenmenger Syndrome: Current Practice in Pediatrics. *Minerva Pediatrica Journal*, 2015 Apr, 67 (2): 169-185.

30. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015.

31. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal*. 2009; 30 (20): 2493–2537 [https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp297]. (дата обращения 21.08.2017)

32. Heiner Latus, Titus Kuehne, Philipp Beerbaum, Christian Apitz, Georg Hansmann, Vivek Muthurangu, Shahin Moledina Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK // Pulmonary vascular disease. Original article. 2016. №102. P. 31-34. [http://heart.bmj.com/content/102/Suppl_2/ii30]. (дата обращения 21.08.2017).

33. Hislop A. A., Moledina S., Foster H. et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children, *Eur Respir J*. 2011; 38: p. 70–77.

34. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; p.1890-1900. [https://ac.els-cdn.com/S0735109702018867/1-s2.0S0735109-702018867main.pdf]. (дата обращения 21.08.2017).

35. Hoffman J.I., Kaplan S., Liberthson R.R. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; p.425-439

36. Ivy D.D., Claussen L., Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil, *Am J Cardiol*. 2007; 99: p. 696–698.

37. Ivy D. D., Rosenzweig E. B., Lemarie J. C. et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with

bosentan in real-world clinical settings, *Am J Cardiol.* 2010; 106: p.1332–1338.

38. Jonh F. Keane, James E. Lock, Donald C. Fyler, *NADAS' Pediatric Cardiology*, second edition, 2006, p.43-49.

39. Kouchoukos Nicholas T., Kirklin. James K., Blackstone Eugene H., Hanley Frank L., *Kirklin/Barrat-Boyes Cardiac Surgery*. – 4-th ed., 2013. – p.2054

40. Gabor Kovacs, Alexander Avian, Michael Pienn, Robert Naeije, and Horst Olschewski. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; p.252–257 [http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201402-0269PP]. (дата обращения 21.08.2017).

41. Krishnan U., Takatsuki S., Ivy D. D. et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children, *Am J Cardiol.* 2012; 110: p. 1704–1709. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508003/]. (дата обращения 21.08.2017).

42. Laas E., Lelong N., Thieulin A.C., et al. Preterm birth and Congenital Heart Defects: A population based study. *Pediatrics* 2012; p.829-837. [http://pediatrics.aappublications.org/content/130/4/e829.full] (дата обращения 03.09.2017).

43. Lammers A. E., Hislop A. A., Flynn Y., Haworth S. G. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension, *Heart.* 2007; 93(6). p. 739–743. [http://pubmedcentralcanada.ca/ptpicrender.fcgi?aid=1605607&blobtype=html&lang=en-ca] (дата обращения 03.09.2017)

44. Marelli A. J. Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Andrew S et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // *Circulation.* 2007. P 163-172.

45. Mavrodias C. *Pediatric Cardiac Surgery*. – 3-d ed. – Mosby, 2003. – p.875.

46. Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S., Ghofrani S., Hoepfer M.M. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension, *Circulation.* 2006; 114: p.1482–1489.

[http://circ.ahajournals.org/content/114/14/1482] (дата обращения 29.08.2017)

47. Nagel E., Rossem A.C., Fleck E Bauer W, Sechtem U, *Cardiovascular Magnetic Resonance*. – Springer, 2003. – p. 270

48. Rich S., Dantzker D. R., Ayres S., M. Bergofsky E.H., Brundage B.H. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study, *Ann Intern Med.* 1987; 107: p.16–223.

49. Richard A. Jonas *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease*, 2004. - p.544

50. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 111–17.

51. Sandoval J., Aguirre J. S., Pulido T. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: p. 1682–1687. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612812/] (дата обращения 29.08.2017)

52. Stark J. *Surgery for congenital heart defects*. 3-d ed. – John Wiley&Sons, 2006. p.574.

53. Van der Linde D., Konnings E., Slager M. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systemic review and meta-analysis. *J Am Cardiol* 2011; p. 2241-2247.

54. Wei-Zie Zeng, Xian-Ling Lu, Chang-Ming Xiong, Guang-Liang Shan, Zhi-Hong Liu et al The efficacy and safety of Sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clinical Cardiology J.* 2011, 34.8. p.513-518 [http://onlinelibrary.wiley.com] (дата обращения 29.08.2017)

55. Widlitz A., Barst R.J. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 155–76. [http://erj.ersjournals.com/content/21/1/155.long]. (дата обращения 28.08.2017).

References:

1. Агайпов Л.И. Диагностика и лечение легочной артериальной гипертонии у детей [Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in children]. *Лечашхий врач, 2 част'* [Therapist], 2014. 4. p. 50-53, [in Russian]

2. Белоzerov Ю.М. Детская кардиология [Pediatric Cardiology]. М.: Мед-пресс информ, 2004. - 600 п., [in Russian]

3. Belokon' N.A., Kuberger M.B. Bolezni serdtsa i sosudov u detei [Diseases of the heart and blood vessels in children]. Tom 1, Moskva, 1987. - p. 216-240, [in Russian]
4. Burakovskii V.I., Bokeriya L.A. Serdechno-sosudistaya khirurgiya: rukovodstvo. [Cardiovascular surgery]: guideline - M.: Medicina, 1989. - 752 p, [in Russian]
5. Burakovskii V.I., Bukharin V.A., Plotnikova L.R. Legochnaya gipertenziya pri vrozhdennykh porokakh serdtsa. [Pulmonary hypertension in congenital heart disease] M.: Medicina; 1975. p. 247, [in Russian]
6. Gorbachevskii S.V. Problema legochnoi gipertenzii v khirurgii VPS u detei rannego vozrasta: [The problem of pulmonary hypertension in surgery of CHD in children of early age.] Abstract. dis. ... Doctor of Medical Sciences. M.; 1995. p.121, [in Russian]
7. Duisenbaeva B.S., Avtoref. dis. ... «Epidemiologicheskie aspekty i sravnitel'naya otsenka tomograficheskikh metodov diagnostiki pri vrozhdennykh porokakh serdechno-sosudistoi sistemy v Kazakhstane» [Abstract. dis. Epidemiological aspects and comparative evaluation of tomographic diagnostic methods for congenital malformations of the cardiovascular system in Kazakhstan]. Astana 2013, p. 22-26, [in Russian]
8. Zin'kovskii M.F. Vrozhdennyye poroki serdtsa / Pod red. A.F. Voianova. [Congenital heart disease edited by A.F. Voianova] — K.: Kniga plyus, [Book plus] 2008. - 1168 p, [in Russian]
9. Kamalov I.I., Galyavich A.S., Molokovich G.N. Sovremennyye aspekty luchevoi diagnostiki vrozhdennykh porokov serdtsa u novorozhdennykh i detei rannego vozrasta, [Modern aspects of radiation diagnosis of congenital heart disease in newborns and young children]. Kazanskiy meditsinskii zhurnal, [Kazan Medical Journal]. 2006, T87, №1. p. 7-9, [in Russian]
10. Legochnaya gipertenziya. [Pulmonary hypertension] Konkensus ACC/AHA 4 (9) (2009), <http://www.medreview.com.ua/> [in Russian]
11. Martynyuk T.V., Konosova I.D., Chazova I.E. Sovremennyye podkhody k medikamentoznomu lecheniyu legochnoy gipertenzii [Modern approaches to drug treatment of pulmonary hypertension]. Consilium medicum. 2003; 5: p.1-4, [in Russian]
12. Moshhich P.S., Sidel'nikov V.M., Krivchenya D.Yu. Kardiologiya detskogo vozrasta, [Cardiology of childhood]. Kiev, 1986. p. 144-149, [in Russian]
13. Mutafyan O.A., Detskaya kardiologiya. [Pediatric cardiology] - M.: GJeOTAR- Media, 2009. - p.170-177, [in Russian]
14. Nikolaeva T.N. Gemomikrotsirkulyatsiya: patologiya pri vrozhdennykh porokakh serdca. [Hemocirculation: pathology in congenital heart disease] - M., 1996. 179 p, [in Russian]
15. Orlov V.N. Rukovodstvo po elektrokardiografii. [Guide by ECG] M.: OOO «Meditsinskoye informatsionnoe agentstvo», [Medical news agency]. 1997, p.528, [in Russian]
16. Prakhov A.V., Neonatal'naya kardiologiya. [Neonatal Cardiology] - N.Novgorod, 2008. - 388p, [in Russian]
17. Shabalov N.P., Detskie bolezni, [Childhood diseases] tom 2, Piter, 2007, 928p, [in Russian]
18. Shipulin V.M., Merunko A.A., Ivanov S.N. i dr. Voprosy patologii serdtsa u detei. [Questions of the heart pathology in children] - Tomsk: Krasnoe znamya [Red flag]. 2000. - 114 p. [in Russian]
19. Shheglova K.T., Gornostaev A.A., Chernogrivov A.E., Bazylev V.V., Pervyi opyt primeneniya Bozentana v sostave kombinirovannoi terapii legochnoi gipertenzii v rannem posle operatsionnom periode u detei pervogo goda zhizni posle radikal'noi korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa s izbytochnym legochnym krovotokom. [The first drug use of Bosentan in the combination therapy of pulmonary hypertension in the early postoperative period in children of the first year of life after radical correction of congenital heart defects with excessive pulmonary circulation]. Detskie bolezni serdtsa i sosudov [Children's diseases of the heart and blood vessels]. 2015 №3; p.57-64, [in Russian]
20. Ayhan Pektas, Rana Olgunturk, Ayhan Cevik, Semiha Terlemez, Emre Kasar and Yusuf Ali Oner. Texas Heart Institute Journal, Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Pulmonary Hypertension 2015 Jun; 42 (3), p.209-215. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473612/>] (дата обращения: 03.08.2017).
21. Alehan D., Yildirim I., Sahin M.et al. Long-term inhaled iloprost use in children with

pulmonary arterial hypertension, *Cardiol Young*. 2012; 22: p. 396–403.

22. Astrid E. Lammers, Franz Freudenthal, Ian Adatia, et al. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulmonary Circulation* 2011; Vol 1: No 2; p. 280–285 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3161406/]

23. Barst R. J., McGoon M. D., Elliott C. G., Foreman A. J., Miller D. P. et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management, *Circulation*. 2012; 125: p. 113–122. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086881] (дата обращения 03.08.2017).

24. Barst R. J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension, *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: p40–47. [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109704004413?via%3Dihub] (дата обращения 04.08.2017)

25. Beghetti M. Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension, *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7: p. 225–233. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term] (дата обращения 21.08.2017).

26. Beghetti M., Haworth S. G., Bonnet D. et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study, *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68: p. 948–955. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term] (дата обращения 21.08.2017)

27. Beghetti M., Tissot C. Pulmonary Hypertension in Congenital Shunts. *Rev. Esp. Cardiol*. 2010; 63: 1179–93. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term] (дата обращения 21.08.2017)

28. Dan-Chen Wu, Hong-Da Zhang, Zhi-Cheng Jing. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension, *Curr Hypertens Rep*. 2013 Oct 27. [https://link.springer.com/journal/11906]. (дата обращения 21.08.2017)

29. David B. Frank and Brian D. Hanna. Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease and Eisenmenger

Syndrome: Current Practice in Pediatrics. *Minerva Pediatrica Journal*, 2015 Apr, 67 (2): 169–185.

30. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015.

31. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, *European Heart Journal*. 2009; 30 (20): 2493–2537 [https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp297]. (дата обращения 21.08.2017)

32. Heiner Latus, Titus Kuehne, Philipp Beerbaum, Christian Aplitz, Georg Hansmann, Vivek Muthurangu, Shahin Moledina Cardiac MR and CT imaging in children with suspected or confirmed pulmonary hypertension/pulmonary hypertensive vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK // *Pulmonary vascular disease*. Original article. 2016. №102. P. 31–34. [http://heart.bmj.com/content/102/Suppl_2/ii30]. (дата обращения 21.08.2017).

33. Hislop A. A., Moledina S., Foster H. et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children, *Eur Respir J*. 2011; 38: p. 70–77.

34. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; p.1890–1900. [https://ac.els-cdn.com/S0735109702018867/1-s2.0-S0735109702018867-main.pdf]. (дата обращения 21.08.2017).

35. Hoffman J.I., Kaplan S., Liberthson R.R. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J* 2004; p.425–439

36. Ivy D. D., Claussen L., Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil, *Am J Cardiol*. 2007; 99: p. 696–698.

37. Ivy D. D., Rosenzweig E. B., Lemarie J. C. et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings, *Am J Cardiol*. 2010; 106: p.1332–1338.

38. Jonh F. Keane, James E. Lock, Donald C. Fyler, *NADAS' Pediatric Cardiology*, second edition, 2006, p.43–49.

39. Kouchoukos Nicholas T., Kirklin. James K., Blackstone Eugene H., Hanley Frank L., Kirklin/Barrat-Boyes Cardiac Surgery. – 4-th ed., 2013. – p.2054
40. Gabor Kovacs, Alexander Avian, Michael Pienn, Robert Naeije, and Horst Olschewski. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; p.252–257 [http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201402-0269PP]. (дата обращения 21.08.2017).
41. Krishnan U., Takatsuki S., Ivy D. D. et al. Effectiveness and safety of inhaled treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in children, *Am J Cardiol.* 2012; 110: p. 1704–1709. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508003/]. (дата обращения 21.08.2017).
42. Laas E., Lelong N., Thieulin A.C., et al. Preterm birth and Congenital Heart Defects: A population based study. *Pediatrics* 2012; p.829–837. [http://pediatrics.aappublications.org/content/130/4/e829.full] (дата обращения 03.09.2017).
43. Lammers A. E., Hislop A. A., Flynn Y., Haworth S. G. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension, *Heart.* 2007; 93(6). p. 739–743. [http://pubmedcentralcanada.ca/ptpicrender.fcgi?aid=1605607&blobtype=html&lang=en-ca] (дата обращения 03.09.2017)
44. Marelli A. J. Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Andrew S et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution // *Circulation.* 2007. P 163-172.
45. Mavrodis C. *Pediatric Cardiac Surgery.* – 3-d ed. – Mosby, 2003. – p.875.
46. Mereles D., Ehlken N., Kreuzer S., Ghofrani S., Hoeper M.M. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension, *Circulation.* 2006; 114: p.1482–1489. [http://circ.ahajournals.org/content/114/14/1482] (дата обращения 29.08.2017)
47. Nagel E., Rossem A.C., Fleck E Bauer W, Sechtem U, *Cardiovascular Magnetic Resonance.* – Springer, 2003. – p. 270
48. Rich S., Dantzker D. R., Ayres S., M. Bergofsky E.H., Brundage B.H. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study, *Ann Intern Med.* 1987; 107: p.16–223.
49. Richard A. Jonas *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease,* 2004. - p.544
50. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 111–17.
51. Sandoval J., Aguirre J. S., Pulido T. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome, *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: p. 1682–1687. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3612812/] (дата обращения 29.08.2017)
52. Stark J. *Surgery for congenital heart defects.* – 3-d ed. – John Wiley&Sons, 2006. – p.574.
53. Van der Linde D., Konnings E., Slager M. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systemic review and meta-analysis. *J Am Cardiol* 2011; p. 2241-2247.
54. Wei-Zie Zeng, Xian-Ling Lu, Chang-Ming Xiong, Guang-Liang Shan, Zhi-Hong Liu et al The efficacy and safety of Sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clinical Cardiology J.* 2011, 34.8. p.513-518 [http://onlinelibrary.wiley.com] (дата обращения 29.08.2017)
55. Widlitz A., Barst R.J. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 155–76. [http://erj.ersjournals.com/content/21/1/155.long]. (дата обращения 28.08.2017).

Контактная информация:

Хагай Елена Игоревна — магистрант 2 курса научно-педагогического отделения, кафедра внутренних болезней Павлодарского филиала Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 140007, Павлодарская область, г. Павлодар, улица Ткачева 22-17.

E-mail: elenakhagay@mail.ru

Телефон: 87058662616, 87028667194.

Получена: 17 сентября 2017 / Принята: 22 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.85 – 056.4

ОЦЕНКА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Альмира М. Манатова¹,

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Людмила М. Пивина¹,

Татьяна И. Белихина¹,

Алтай А. Дюсупов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Анар А. Рахимжанова²

¹ Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Казахстан

² КГКП «Курчумская центральная районная больница»,
п. Курчум, Казахстан

Резюме

Введение: среди населения территорий, подвергшихся радиационному воздействию, формируется стрессовая ситуация, ведущая к медико-психологической напряженности.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по оценке состояния психологического здоровья населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях.

Материалы и методы. Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka). На первом этапе поиск проходил в автоматическом режиме, после чего проводился поиск «вручную», который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников.

Результаты: найденные научные исследования по изучению психологического состояния лиц, пострадавших от радиационного воздействия, отличаются большой гетерогенностью. Большая часть исследований принадлежит к разряду поперечных, также удалось найти небольшое количество когортных исследований и несистематических обзоров литературы.

Выводы: большая часть найденных публикаций описывает психологическое состояние ликвидаторов аварий на Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима-1», а также населения, проживающего на сопредельных территориях. Существует лишь ограниченное количество публикаций по психическим и психологическим эффектам, связанным с деятельностью Семипалатинского испытательного ядерного полигона, что обосновывает необходимость продолжения обследований пострадавшего населения, с учетом полученной ими дозы радиационного облучения.

Ключевые слова: радиация, психологическое состояние населения, Чернобыль, Фукусима, Семипалатинский ядерный полигон.

Summary

**ASSESSMENT OF PSYCHOLOGICAL STATUS
OF THE PEOPLE LIVING IN THE CONDITIONS
OF RADIATION EXPOSURE: A SYSTEMATIC REVIEW****Almira M. Manatova**¹,**Yuliya M. Semenova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Lyudmila M. Pivina**¹,**Tatyana I. Belikhina**¹,**Altaj A. Dyussupov**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Anar A. Rakhymzhanova**²¹Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan² Central regional clinic of Kurchum,
Kurchum v., Kazakhstan

Background: the population residing on the territories exposed to ionizing radiation, suffer from many stressors, which creates medical and psychological tension.

Aim: to conduct a systematic search of valid scientific data in order to assess the state of psychological health of population living in ecologically unfavorable territories.

Materials and methods. The search for scientific publications was carried out in the evidence-based medicine's databases (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) and in the electronic scientific libraries (CyberLeninka). At the first stage, the search was performed in automatic mode, while at the next step the search was carried out "manually", which allowed us to find a number of additional publications.

Results: the research papers found in electronic databases are characterized by the marked heterogeneity. Most of the published studies belong to the category of cross-sectional, we could also find a small amount of cohort studies and unsystematic literature reviews. In general, the research papers found can be conditionally divided according to the geographic principle, depending on the region of radio-ecological disaster.

Conclusions: most of the published papers describe the psychological state of clean-up workers at Chernobyl or Fukushima-1 nuclear power plants, as well as the state of population residing at the adjacent territories. There is only a limited number of publications devoted to mental and psychological effects associated with the activities of former Semipalatinsk nuclear test site, which justifies the need to continue examinations of the population exposed, based on the received dose of ionizing radiation.

Key words: radiation, psychological state of population, Chernobyl, Fukushima, Semipalatinsk nuclear test site.

Түйіндеме

**РАДИЯЦИЯЛЫҚ ӘСЕР БОЛҒАН АЙМАҚ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ
ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ СТАТУСЫН БАҒАЛАУ: ЖҮЙЕЛІ ШОЛУ****Альмира М. Манатова**¹,**Юлия М. Семенова**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Людмила М. Пивина**¹,**Татьяна И. Белихина**¹,**Алтай А. Дюсупов**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Анар А. Рахимжанова**²¹Семей мемлекеттік медицина университеті,
Семей, Қазақстан;² КМҚК «Күршім аудандық орталық ауруханасы»,
Күршім а., Қазақстан

Кіріспе: Радияциялық әсер болған аймақтарда тұратын адамдарда медико-психологиялық қысымға әкелетін стресстік жағдай туындайды.

Мақсаты: Экологиялық қолайсыз аймақ тұрғындарының психикалық денсаулығына баға беретін ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу.

Құралдар мен әдістер. Ғылыми басылымдар дәлелдеу медицинасының базалары (PubMed, CochraneLibrary, TripDatabase, ResearchGate) мен электрондық ғылыми кітапханаларда (CyberLeninka) жүргізілді. Бірінші кезеңде іздеу автоматты түрде, одан кейінгі кезеңде «қолмен» жасалды және соның арқасында көптеген қосымша әдебиет көздері табылды.

Нәтижелер: Радияциялық әсерден зардап шеккен адамдардың психологиялық жағдайларын қарастырған зерттеулердің гетерогенділігі жоғары екені анықталды. Баспаға шыққан зерттеулердің көбі көлденең әдіспен жасалған, сонымен қатар біраз когортты және жүйелі емес зерттеулер табылды. Табылған зерттеулерді шартты түрде радияциялық - экологиялық аймақтарға байланысты бөліп қарастыруға болады.

Қорытынды: Баспалардың көп бөлімі Чернобыль АЭС мен «Фукусима-1» АЭС және соларға жақын аймақ тұрғындарының психологиялық жағдайларын сипаттаған. Семейдегі сынақ ядролық полигонының психикалық және психологиялық әсері туралы басылымдар санаулы, сондықтан радияциялық сәулелену дәрежесін ескере отырып, халықты зерттеуді жалғастыру қажет.

Түйінді сөздер: *радиация, тұрғындардың психологиялық жағдайы, Чернобыль, Фукусима, Семей ядролық полигоны.*

Библиографическая ссылка:

Манатова А.М., Семенова Ю.М., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Дюсупов А.А., Рахимжанова А. Оценка психологического статуса лиц, проживающих в условиях радиационного воздействия: систематический обзор // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 145-157.

Manatova A.M., Semenova Yu.M., Pivina L.M., Belikhina T.I., Dyussupov A.A., Rakhymzhanova A. Assessment of psychological status of the people living in the conditions of radiation exposure: a systematic review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 146-158.

Манатова А.М., Семенова Ю.М., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Дюсупов А.А., Рахимжанова А. Радияциялық әсер болған аймақ тұрғындарының психологиялық статусын бағалау: жүйелі шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 5. Б. 146-158.

Введение

Исследования последних лет демонстрируют, что как ионизирующая радиация, так и длительное стрессовое воздействие могут служить независимыми факторами, ведущими к хроническим глубоким изменениям регуляции органов и систем организма человека вплоть до снижения противоопухолевого иммунитета и развития раковых заболеваний [33].

Среди населения территорий, подвергшихся радиационному воздействию вследствие техногенных катастроф или испытания ядерного оружия, формируется стрессовая ситуация, связанная с излишне агрессивной, политизированной, и, зачастую, просто ложной информацией о тяжелых и неотвратимых медицинских последствиях испытаний ядерного оружия, деятельности промышленных предприятий, которую население не могло проверить самостоятельно. Последствием неадекватной информационно-психологической нагрузки на население является формирование «культуры зависимости от среды», что значительно осложняет объективизацию оценки реальной ситуации по заболеваемости и смертности и их связи с факторами экологического риска [2].

Несомненно, комплекс факторов окружающей среды оказывает воздействие на формирование популяционного здоровья; в то же время, динамика эколого-техногенного состояния связана с изменением социально-экономических условий, сопровождающихся ослаблением контроля за качеством среды обитания, достоверностью информации об экологическом состоянии объектов окружающей среды, ухудшением демографической ситуации.

Возникшая проблема, связанная с медико-психологической напряженностью среди декретированного населения Республики Казахстан не нова, подобные ситуации возникали в результате радиоэкологической катастрофы на Южном Урале и аварии на ЧАЭС. В первом случае волевыми решениями руководства СССР тема была полностью «закрыта», секретность результатов возникшей радиоэкологической катастрофы была доведена до абсурда [20].

При катастрофе на ЧАЭС первые 4 года руководством страны проводилась идентичная политика, однако, после 1989-1990 гг. в открытой печати появился огромный объем разнообразной информации об аварии с катастрофическими последствиями. В результате у 80 % населения сформировалось недоверие к любой информации о радиации [5]. Предварительные выводы ученых показали, что последствия радиоэкологического стресса затрагивают все сферы жизнедеятельности индивида и это зависит от исходного состояния здоровья, ментальности населения и социально-экономических условий государства.

Идентификация негативных последствий деятельности Семипалатинского испытательного полигона для населения Казахстана прошла в два этапа, в первом из которых (1949-1989 гг.) секретность и волевые решения правительства СССР создали информационный вакуум. Впоследствии, после развала Советского Союза, в печати появилось много сообщений о неблагоприятном воздействии испытаний на ядерном полигоне на здоровье человека, что содействовало нагнетанию психологической обстановки.

Целью нашего исследования стало проведение систематического поиска научной информации по оценке состояния психологического здоровья населения, проживающего на экологически неблагоприятных территориях.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами проводился поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate). Поиск также проводился с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka). Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском и испанском языках, а также полные версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического

качества (мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов исследований случай-контроль и поперечных исследований [3, 4].

Ключевыми словами для поиска стали: «психологическое состояние населения», «экологически неблагоприятные территории». Всего было найдено 1013 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 35 статей. После окончания этапа автоматического поиска нами был выполнен поиск публикаций «вручную», который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников, включенных в настоящий обзор.

Результаты исследования

Несмотря на интенсивный поиск информации в базах данных доказательной медицины и специализированных поисковых системах, нам не удалось найти систематических обзоров и мета-анализов по данной проблеме. Большая часть опубликованных исследований принадлежит к разряду поперечных, нам также удалось найти небольшое количество когортных исследований и несистематических обзоров литературы. В целом, найденные исследования можно условно разделить по географическому принципу, в зависимости от региона радиационно-экологического бедствия.

Подавляющее большинство исследований последних лет рассматривает различные аспекты психологического здоровья ликвидаторов аварии на атомной электростанции (АЭС) «Фукусима-1», а также населения, проживающего на сопредельных территориях. Характерной чертой этих исследований является строгий методологический подход, что проявляется в четко выдержанном дизайне, большом размере выборки и использовании только валидированных инструментов для сбора информации.

Начиная с 2012 года, Медицинский Университет города Фукусимы проводит крупные популяционные исследования, рассматривающие различные аспекты психического здоровья пострадавшего

населения [36]. Наиболее обсуждаемыми темами стали: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), депрессия и суициды, радиационная стигматизация и самостигматизация.

Одним из первых исследований, затрагивающих проблематику ПТСР, стало исследование Miura I. с соавторами, в котором докладывалась статистика обращений населения Префектуры Фукусимы за психологической поддержкой через 1-96 дней с момента катастрофы. Из 1321 пациента, ПТСР отмечалось у 13,9% человек, а 17,2% имели депрессивные расстройства, свыше 30% которых были связаны с аварией на АЭС [25].

Группа исследователей из Университета Фукусимы опросила 210000 лиц, эвакуированных из зоны радиационного бедствия, спустя 1 год после катастрофы. На тот момент времени 21,6% людей имели явные признаки ПТСР (≥ 44 баллов по шкале PCL-S), что было сопоставимым с результатами обследования сотрудников Всемирного Торгового Центра после террористической атаки 11 сентября 2001 года [34]. Исследование, выполненное на той же когорте 3 года спустя, показало, что скорректированная по возрасту частота ПТСР снизилась с течением времени с 19,0% (10 месяцев) до 17,8% (35 месяцев) среди мужчин и с 25,3% (10 месяцев) до 23,3% (35 месяцев) для женщин [30].

Что касается расстройств депрессивного спектра, то по данным Oe M. с соавторами, в 2012 году ими страдали 14,6% эвакуированных взрослых, в 2013 году – 11,9%, а в 2014 году – 9,7% [26]. Несмотря на очевидную тенденцию к снижению, частота депрессии продолжает превышать средний уровень по Японии, который составляет 3% [18]. Существует тесная взаимосвязь между уровнем депрессивного расстройства и индивидуальным восприятием рисков, связанных с радиацией. Так, лица, которые считают, что радиационное воздействие оказало негативное влияние на их здоровье, страдают от депрессии намного чаще, из-за чего образуется замкнутый круг: депрессивное расстройство приводит к пессимистическим идеям относительно

радиации, что, в свою очередь, его только усугубляет [34].

Возросший уровень суицидов является другой проблемой, вызывающей большую озабоченность в Японии. Восемьдесят три случая суицида были официально признаны следствием аварии на АЭС «Фукусима-1». Уровень самоубийств в префектуре Фукусима значительно превышает таковой в соседних префектурах Ивате и Мияги [17]. Стандартизованный показатель смертности от самоубийств в Фукусиме неуклонно снижался на протяжении трех лет (107 случаев в 2011 году, 94 – в 2012, 96 – в 2013), но затем внезапно вырос до 126 случаев в 2014 году. Аналогичная картина наблюдается и в префектурах Ивате и Мияге, что может быть следствием хронических эффектов, связанных с экологической катастрофой [27].

Стигматизация со стороны общества, связанная с подверженностью радиации, и самостигматизация являются уникальными психологическими явлениями, присущими населению Фукусимы. Например, многие молодые женщины боятся негативного восприятия со стороны других людей касательно влияния, которое может оказать радиационное воздействие на их будущую беременность или наследственность [15]. Сходная ситуация отмечалась и у лиц, переживших бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, которые старались скрывать этот факт и отказывались говорить о своем опыте хибакюса [24]. Тенденция молодых женщин прятать от общественности факт полученного радиационного облучения ведет к худшему психологическому состоянию, чем у молодых мужчин [35]. В целом, самостигматизация вызывает два типа психологических реакций: чувство праведного гнева и падение самооценки [13].

В доступной литературе содержится достаточное число публикаций, посвященных изучению воздействия катастрофы на Чернобыльской АЭС на психологическое благополучие ликвидаторов аварии и населения, проживающего на загрязненных территориях. По своему дизайну, эти исследования являются поперечными и имеют много методологических ограничений, основными из которых являются небольшое

число участников и отсутствие стандартизации инструментов и методов исследования, что значительно затрудняет интерпретацию полученных результатов.

В целом, психологические исследования с участием ликвидаторов аварии на ЧАЭС велись по одному из двух направлений: выявление потенциальных нарушений когнитивных функций, связанных с воздействием радиации или установление психических последствий, вызванных радиационным стрессом. Четыре исследования, выполненные Научным Центром Радиационной Медицины (НЦРМ) в Киеве, предоставляют свидетельства когнитивных или нейропсихических эффектов, связанных с облучением ликвидаторов, получивших высокие дозы радиации. Два из них принадлежат перу Логановского К. с соавторами и основываются на обследовании пациентов, госпитализированных в клинику НЦРМ. Эти исследования демонстрирует рост заболеваемости расстройствами шизофренического спектра (5 на 10.000 населения, в сравнении с 1 на 10.000 населения в среднем по Украине) [21], а также нарушения мозговых функций у ликвидаторов аварии, выявленные методом электроэнцефалографии 9-10 лет и 10-15 лет [22] после Чернобыльской катастрофы. Третье исследование, выполненное на базе Института Геронтологии в Киеве с помощью комплексного психологического тестирования, демонстрирует признаки ускоренного старения этой категории лиц, на основании чего авторы делают вывод о прогероидном синдроме, индуцированном радиацией [28].

Четвертое исследование явилось плодом сотрудничества Американских и Украинских ученых и основывалось на результатах психологического тестирования 127 лиц – граждан Украины, 36 из которых были ликвидаторами аварии на ЧАЭС. Исследование имело когортный дизайн и включало ежегодные обследования, проводимые в период с 1995 по 1998 годы. По результатам этих обследований, группа ликвидаторов демонстрировала значительно худшие результаты психологического тестирования, в сравнении с остальными участниками выборки [14].

Эмоциональные последствия работы ликвидатором не вызывают никаких сомнений, что особенно верно для лиц, задействованных в очистительных работах уже в первые месяцы после аварии. По данным Busunov K. с соавторами, наиболее типичным психологическим расстройством является развитие тревожного синдрома, который проявляется в виде беспокойства за состояние собственного здоровья, здоровья детей и родственников [10]. Исследование, проведенное в 4 областях Украины 18 лет спустя Чернобыльской катастрофы, сравнило частоту развития психических нарушений у 295 ликвидаторов и 397 подобранных контролей. Так, депрессия, суицидальная идеация и посттравматическое стрессовое расстройство встречались среди участников аварии значительно чаще, чем среди контрольной группы [23].

Из числа жителей, проживающих на загрязненных территориях, наиболее высокие показатели психических расстройств имеют матери маленьких детей, которые страдали депрессией и ПТСР в два раза чаще женщин, проживающих на экологически благополучных территориях [9]. Эта категория женщин также высказывала большую озабоченность эффектами, связанными с радиацией и была склонна расценивать состояние собственного здоровья, как плохое [11].

Основным отличием облученных матерей от необлученных является страх за здоровье своих детей, что способствовало решению многих семей иммигрировать в Израиль и США. Исследование, выполненное в Медицинском Центре Беер Шева на иммигрантах, показало, что лица, получившие наиболее высокие дозы радиационного облучения, 10 лет после аварии страдали ПТСР чаще, чем менее облученные [19]. Другое израильское исследование продемонстрировало, что иммигранты из сопредельных с Чернобылем регионов России, Белоруссии и Украины, имели более высокие показатели депрессии, чем иммигранты из других регионов России [29].

В Казахстане исследования по изучению психологического состояния населения, проживающих на территориях, загрязненных деятельностью Семипалатинского

Испытательного Ядерного Полигона (СИЯП), велись на базе НИИ радиационной медицины и экологии и Государственного Медицинского Университета (ГМУ) г. Семей. Как и в случае с работами украинских исследователей, их отличает сравнительно небольшой размер выборки, что можно объяснить низкой плотностью населения в данном регионе Казахстана. Другой отличительной особенностью исследований казахстанских ученых является то, что самые ранние из них берут начало с середины 1990-х годов, десятилетия спустя радиационного воздействия.

Основной тематикой исследований стали: личностные особенности, а также психические и соматоформные расстройства у населения, проживающего на загрязненных территориях. Высокий уровень тревожности, чувство внутренней усталости, собственной неполноценности, пониженный фон настроения и неудовлетворенность являются разновидностями компенсаторного поведения и предпочитаемыми методами личностной защиты данной категории лиц. Чрезмерная забота по поводу собственного здоровья и направленность внимания на внутренние переживания обусловлены низкой информированностью о радиации и связанных с ней эффектах, что, в свою очередь, ведет к гиперболизации опасности радиации [1].

Соматоформные расстройства более характерны для населения, длительно проживающего на территориях, загрязненных деятельностью СИЯП, чем для лиц, переселившихся на эти земли только в последние годы (32% и 20,5%, соответственно). Соматизированное расстройство и соматоформная вегетативная дисфункция являются наиболее встречаемыми разновидностями, их хронизации способствует смещенный фокус врача, направленный на диагностику и лечение соматических расстройств, которые также нередко присутствуют у данной категории лиц [6].

Психические расстройства значительно чаще встречаются у лиц, проживающих в непосредственной близости от полигона (151,7 – 159,8 случая на 1000 населения), чем

вдали от него (66,2 – 71,8 случая). Социально-психологическая напряженность в результате хронического радиозкологического стресса запускает механизмы, способствующие развитию психических расстройств, основными видами которых являются невротические расстройства (18,5%), расстройства приспособительных реакций (17,6%) и неврастения (16,2%) [8].

В отличие от пострадавшего населения префектуры Фукусима, подверженного самостигматизации по причине радиационного воздействия, жители близлежащих к Семипалатинскому полигону деревень испытывают своеобразную гордость, считают себя «мутантами, адаптированными к радиации» и уверяют, что их самочувствие ухудшается, когда они выезжают за пределы зоны радиационного загрязнения [31]. Однако, как и в Японии, существует стигматизация со стороны казахстанского общества, основанная на иррациональном страхе перед радиацией и угрозами для жизни и здоровья, которые она несет [32].

Обсуждение результатов

Радиозкологические катастрофы оказали негативное влияние на миллионы людей по всему миру. Не смотря на то, что они принадлежат прошлому, непрекращающееся обсуждение в средствах массовой информации, в официальных и неофициальных источниках привело к тому, что эти события для пострадавшего населения остаются частью настоящего. Не вызывает никаких сомнений факт их влияния на психологическое состояние как работников, задействованных в ликвидации последствий, так и населения, проживающего на загрязненных территориях. Более того, существует мнение, что негативное воздействие на психику пострадавших является основным эффектом со стороны здоровья [12].

Авария на Чернобыльской АЭС и АЭС «Фукусима-1», испытания на СИЯП инициировали ряд стрессоров, которые продолжают оказывать свое воздействие и в настоящее время, а размах и спектр вызванных ими психических эффектов не могут быть в полной мере оценены с

помощью имеющихся научных данных. Принимая во внимание масштаб индуцированной психотравмы, существует потребность в проведении дополнительных эпидемиологических исследований, проливающих свет на долговременные психологические и психические последствия этих событий [16]. Полученные благодаря этим исследованиям сведения, лягут в основу мер первичной и вторичной профилактики, нацеленных на снижение психологических эффектов, спровоцированных ионизирующей радиацией.

В Казахстане специалисты первичного звена здравоохранения несут основную нагрузку по оказанию профессиональной помощи при типичных психических и психологических расстройствах, хотя они не получают достаточной подготовки для диагностики и лечения этих проблем. Недопонимание ими эффектов, связанных с испытаниями на СИЯП, незнание современных научных данных о последствиях ионизирующей радиации, может привести к усугублению психического состояния пациента, если специалисты первичного звена будут приписывать все болезни радиационному воздействию. Таким образом, существует насущная необходимость в дополнительном обучении медицинских работников по вопросам полного спектра проблем, вызванных радиационным воздействием, что может быть реализовано в рамках проводимых курсов повышения квалификации [7].

Принимая во внимание недостаточно развитую научную инфраструктуру и отсутствие долговременного финансирования масштабных научных проектов в странах бывшего СССР, достоверное суждение о психологических последствиях радиозкологической катастрофы может быть сделано только на основе работ японских авторов. Это открывает перспективы для взаимовыгодного научного сотрудничества между казахстанскими и японскими учеными, поскольку позволит прояснить психические эффекты, связанные с испытаниями на СИЯП и предвидеть проблемы, с которыми столкнется население префектуры Фукусима десятилетия после аварии.

Заключение

Найденные научные исследования по изучению психологического состояния лиц, пострадавших от радиационного воздействия, отличаются большой гетерогенностью, что делает затруднительным сопоставление их результатов между собой.

В доступной литературе существует лишь ограниченное количество публикаций по психическим и психологическим эффектам, связанным с деятельностью СИАП, что обосновывает необходимость продолжения обследований пострадавшего населения, с учетом полученной ими дозы радиационного облучения. Также, представляется целесообразным проводить эти исследования в комплексе с медицинской оценкой состояния здоровья и экологической оценкой окружающей среды, что позволит расширить понимание спектра долгосрочных проблем, связанных с радиационным воздействием.

Обзор литературы проведен в рамках выполнения научно-технической программы «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан»

Литература:

1. *Белихина Т.И., Галич Б.В., Турсунгожинова Г.С., Кучина Е.Б.* Личностные особенности лиц, проживающих на территории бывшего Семипалатинского Ядерного полигона. Тезисы докладов IV Международной конференции «Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз». Челябинск, 2010. – С. 78-79.
2. *Гриценко В.П.* Социально-психологическая напряженность у населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях Уральского региона в отдаленном периоде // Вестник психотерапии. 2006. № 18(23). С. 188–196.
3. *Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А.* Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №4. С. 5-17.
4. *Гржибовский А.М., Иванов С.В.* Поперечные (одномоментные) исследования

в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. №2. С. 5-18.

5. *Марченко Т.А., Мельницкая Т.Б., Рыбников В.Ю., Симонов А.В.* Информационно - психологическая безопасность от риска радиационного поражения: концепция, принципы, модель, рекомендации; Российское отделение Российско-белорусского информационного центра по проблемам преодоления последствий чернобыльской катастрофы. - М.: [б.и.], 2009. - 240 с.

6. *Молдагалиев Т.М., Семенова Ю.М.* Анализ и оценка нарушений вегетативной регуляции среди лиц с соматоформными расстройствами и проживающих на территориях, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону // Наука и здравоохранение. 2014. № 2. С. 16-19.

7. *Молдагалиев Т.М., Семенова Ю.М., Бауэр С.* Анализ и оценка структуры соматоформных расстройств среди лиц, рожденных от облученных родителей, в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне // Наука и здравоохранение. 2014. № 6. С. 18-21.

8. *Молдагалиев Т.Ж., Белихина Т.И., Жазыкбаева Л.К., Токанов А.М.* Распространенность психических расстройств среди экспонированного населения Бородулихинского района Восточно-Казахстанской области и их потомков в отдаленные сроки после радиационного воздействия // Наука и здравоохранение. 2012. № 4. С. 25-28.

9. *Adams R.E., Guey L.T., Gluzman S., Bromet E.J.* Psychological health and risk perceptions of mothers in Ukraine 19 years after the Chornobyl disaster // International Journal of Social Psychiatry. Vol 57, № 6. P. 637-645.

10. *Buzunov VO, Loganovsky KN, Krasnikova LI, Bomko MO, Belyaev YM, Yaroshenko ZS, Domashevskaya TY.* Social and psychological state of the Chornobyl clean up workers. Risk factors for negative changes // Probl Radiac Med Radiobiol. 2016, №21. P.106-118.

11. *Bromet EJ, Gluzman S, Schwartz JE, Goldgaber D.* Somatic symptoms in women 11 years after the Chornobyl accident // Environ

Health Perspect. 2002. Vol 110 (Suppl. 4). P.625-629.

12. Chernobyl Forum: 2003-2005. Chernobyl's legacy: health, environmental and socio-economic impacts. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2006.

13. *Corrigan P.W., Watson A.C., Barr L.* The self-stigma of mental illness: implications for self-esteem and self-efficacy // *J Soc Clin Psychol.* 2006. Vol 25. P.875-884.

14. *Gamache GL, Levinson DM, Reeves DL, Bidyuk PI, Brantley KK.* Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident // *Arch Clin Neuropsychol.* 2005. Vol 20, №1. P. 81-93.

15. *Glionna J.M.* A year after tsunami, a cloud of distrust hangs over Japan // *Los Angeles Times.* 2012. <http://articles.latimes.com/2012/mar/11/world/la-fg-japan-quake-trust-20120311>

16. *Inoue K., Chaizhunosova N., Noso Y., Hoshi M., Takeichi N., Rakhypbekov T.* Necessity of long term, detailed studies of the mental, physical, and environmental status by the effects of radiation involving multiple disciplines: domestic and international perspectives // *Наука и здравоохранение.* 2016. № 4. С. 45-49.

17. Japanese Cabinet Office. Statistical data regarding suicide. http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/toukei/pdf/saishin_shinsai.pdf.

18. *Kawakami N.* National survey of mental health measured by K6 and factors affecting mental health status in Research on Applied Use of Statistics and Information / Health Labour Sciences Research Grant Report 2006/2007.

19. *Lerner Y., Kertes J., Zilber N.* Immigrants from the former Soviet Union, 5 years post-immigration to Israel: adaptation and risk factors for psychological distress // *Psychol Med.* 2005. Vol 35, №12. P.1805-1814

20. *Loganovsky K., Bomko M.* National mental health care system following radiation accidents and radiological terroristic attacks. In: Abstracts of the 8th International LOWRAD Conference «The effects of low doses and very low doses of ionizing radiation on human health and biotopes», 28–30 September 2009, Rio de Janeiro, Brazil. P. 116.

21. *Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K.* Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident // *Schizophr Bull.* 2000. Vol 26, №4. P.751-773.

22. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness // *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2004. Vol 16, №1. P.70-82.

23. *Loganovsky K., Havenaar J.M., Tintle N.L., et al.* The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident // *Psychol Med.* 2008. Vol 38, №4. P.481-488.

24. *Maeda M., Oe M.* The Great East Japan Earthquake: tsunami and nuclear disaster. In: *Cherry KE, ed. Traumatic Stress and Long-Term Recovery Coping With Disasters and Other Negative Life Events.*- New York, NY: Springer International. 2015. P.71-90.

25. *Miura I., Wada A., Itagaki S., Yabe H., Niwa S.* Relationship between psychological distress and anxiety/ depression following the Great East Japan Earthquake in Fukushima Prefecture // *Jpn J Clin Psychiatry.* 2012. Vol 41.- P.1137-1142.

26. *Oe M., Fujii S., Maeda M., et al.* Three-year trend survey of psychological distress, posttraumatic stress, and problem drinking among residents in the evacuation zone after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident [The Fukushima Health Management Survey] // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016. Vol 70. P.245-252.

27. *Ohto H., Maeda M., Yabe H., Yasumura S., Bromet E.E.* Suicide rates in the aftermath of the 2011 earthquake in Japan // *Lancet.* 2015. Vol 38. P.1727.

28. *Polyukhov A.M., Kobsar I.V., Grebelnik V.I., Voitenko V.P.* The accelerated occurrence of age-related changes of organism in Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome? // *Exp Gerontol.* 2000. Vol 35, №1. P.105-115.

29. *Remennick L.I.* Immigrants from Chernobyl-affected areas in Israel: the link between health and social adjustment // *Soc Sci Med.* 2002. Vol 54, №2. P. 309-317.

30. *Shigemura J., Tanigawa T., Saito I., Nomura S.* Psychological distress in workers at

the Fukushima nuclear power plants // *JAMA*.- 2012. Vol 308. P.667-669.

31. *Stawkowski M.E.* "I am an radioactive mutant": emergent biological subjectivities at Kazakhstan's Semipalatinsk Nuclear Test Site // *American Ethnologist*. Vol. 43, N.1. P. 144–157.

32. *Stawkowski M.E.* Radiophobia had to be reinvented // *Culture, Theory and Critique*. <http://dx.doi.org/10.1080/14735784.2017.1356740>

33. *Wang B., Katsube T., Begum N., Neno M.* Revisiting the health effects of psychological stress-its influence on susceptibility to ionizing radiation: a mini-review // *J Radiat Res*. 2016. Vol.57, №4. P.325-335.

34. *Yabe H., Suzuki Y., Mashiko H., Nakayama Y., Hisata M., Niwa S.* Psychological distress after the Great East Japan Earthquake and Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: results of a mental health and lifestyle survey through the Fukushima Health Management Survey in FY2011 and FY2012 // *Fukushima J Med Sci*. 2014. Vol 60. P.57-67.

35. *Yamada M., Izumi S.* Psychiatric sequelae in atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki two decades after the explosions // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002. Vol 37. P.409-415.

36. *Yasumura S., Hosoya M., Yamashita S., Kamiya K., Abe M., Akashi M.* Study protocol for the Fukushima Health Management Survey // *J Epidemiol*. 2012. Vol 22. P. 375-383.

References:

1. Belikhina T.I., Galich B.V., Tursungozhinova G.S., Kuchina E.B. Lichnostnye osobennosti lits, prozhivayushhikh na territorii byvshego Semipalatinskogo yadernogo poligona [Personal characteristics of persons living on the territory of the former Semipalatinsk Nuclear Test Site]. *Tezisy dokladov IV Mezhdunarodnoi konferentsii «Khronicheskoe radiatsionnoye vozdeistvie: efekty malykh doz» [Abstracts of reports IV International Conference "Chronic radiation exposure: effects of small doses"]*. Chelyabinsk, 2010. pp. 78-79. [in Russian].

2. Gritsenko V.P. Sotsial'no-psikhologicheskaya napryazhennost' u naseleniya, prozhivayushhego na radioaktivno zagryaznennykh territoriyakh Ural'skogo regiona v otdalennom periode [Socio-psychological

tension among the population living in the radioactively contaminated territories of the Ural region in the remote period]. *Vestnik psikhoterapii [Psychotherapy Bulletin]*. 2006. № 18(23). pp. 188–196. [in Russian].

3. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdravookhranении [Case-control studies in health care system]. *Nauka i zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2015, №4. pp. 5-17. [in Russian].

4. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhranении [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2015. №2. pp. 5-18. [in Russian].

5. Marchenko T.A., Mel'nitskaya T.B., Rybnikov V.Yu., Simonov A.V. Informatsionno-psikhologicheskaya bezopasnost' ot riska radiatsionnogo porazheniya: kontseptsiya, printsiipy, model', rekomendatsii [Information-psychological safety from the risk of radiation damage: concept, principles, model, recommendations]. Rossiiskoe otdelenie Rossiisko-Beloruskogo informatsionnogo tsentra po problemam preodoleniya posledstviy chernobyl'skoi katastrofy [Russian branch of the Russian-Belarusian Information Center on the problems of overcoming the consequences of the Chernobyl disaster]. - M.: [b.i.], 2009. 240 p. [in Russian].

6. Moldagaliev T.M., Semenova Ju.M. Analiz i otsenka narushenii vegetativnoi regulyatsii sredi lits s somatoformnymi rasstroistvami i prozhivayushhikh na territoriyakh, prilgayushhikh k Semipalatinskomu yadernomu poligonu [Analysis and evaluation of vegetative regulation disorders among people with somatoform disorders residing in the areas adjacent to the Semipalatinsk nuclear test site]. *Nauka i zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2014. № 2. pp. 16-19. [in Russian].

7. Moldagaliev T.M., Semenova Ju.M., Bauer C. Analiz i otsenka struktury somatoformnykh rasstroistv sredi lits, rozhdennykh ot obluchennykh roditelei, v rezul'tate ispytaniy yadernogo oruzhiya na Semipalatinskom poligone [Analysis and evaluation of the structure of somatoform disorders among persons born from irradiated parents as a result of nuclear weapons tests at

the Semipalatinsk test site]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2014. № 6. pp. 18-21. [in Russian].

8. Muldagaliev T.Zh., Belikhina T.I., Zhazykbaeva L.K., Tokanov A.M. Rasprostranennost' psikhicheskikh rasstroistv sredi eksponirovannogo naseleniya Borodulikhinskogo raiona Vostochno-Kazakhstanskoi oblasti i ikh potomkov v otdalennye sroki posle radiatsionnogo vozdeistviya [The prevalence of mental disorders among the exposed population of the Borodulikha district of the East Kazakhstan region and their descendants in the long term after the radiation exposure]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2012. № 4. pp. 25-28. [in Russian].

9. Adams R.E., Guey L.T., Gluzman S., Bromet E.J. Psychological health and risk perceptions of mothers in Ukraine 19 years after the Chernobyl disaster. *International Journal of Social Psychiatry*. Vol 57, № 6. P. 637-645.

10. Buzunov V.O., Loganovsky K.N., Krasnikova L.I., Bomko M.O., Belyaev Y.M., Yaroshenko Z.S., Domashevskaya T.Y. Social and psychological state of the Chernobyl clean up workers. Risk factors for negative changes. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2016, №21. P.106-118.

11. Bromet E.J., Gluzman S., Schwartz J.E., Goldgaber D. Somatic symptoms in women 11 years after the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2002. Vol 110 (Suppl. 4). P.625-629.

12. Chernobyl Forum: 2003-2005. Chernobyl's legacy: health, environmental and socio-economic impacts. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2006.

13. Corrigan P.W., Watson A.C., Barr L. The self-stigma of mental illness: implications for self-esteem and self-efficacy. *J Soc Clin Psychol*. 2006. Vol 25. P.875-884.

14. Gamache G.L., Levinson D.M., Reeves D.L., Bidyuk P.I., Brantley K.K. Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005. Vol 20, №1. P. 81-93.

15. Glionna J.M. A year after tsunami, a cloud of distrust hangs over Japan. Los Angeles Times. 2012. <http://articles.latimes.com/2012-mar/11/world/la-fg-japan-quake-trust-20120311>

16. Inoue K., Chaizhunusova N., Noso Y., Hoshi M., Takeichi N., Rakhypbekov T. Necessity of long term, detailed studies of the mental, physical, and environmental status by the effects of radiation involving multiple disciplines: domestic and international perspectives. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. № 4. pp. 45-49.

17. Japanese Cabinet Office. *Statistical data regarding suicide*. http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/toukei/pdf/saishin_shinsai.pdf.

18. Kawakami N. National survey of mental health measured by K6 and factors affecting mental health status in Research on Applied Use of Statistics and Information / *Health Labour Sciences Research Grant Report 2006/2007*.

19. Lerner Y., Kertes J., Zilber N. Immigrants from the former Soviet Union, 5 years post-immigration to Israel: adaptation and risk factors for psychological distress. *Psychol Med*. 2005. Vol 35, №12. P.1805-1814

20. Loganovsky K., Bomko M. National mental health care system following radiation accidents and radiological terroristic attacks. In: *Abstracts of the 8th International LOWRAD Conference «The effects of low doses and very low doses of ionizing radiation on human health and biotopes»*, 28–30 September 2009, Rio de Janeiro, Brazil. P. 116.

21. Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K. Schizophrenia spectrum disorders in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. *Schizophr Bull*. 2000. Vol 26, №4. P.751-773.

22. Loganovsky K.N., Yuryev K.L. EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident. Part 2: quantitative EEG analysis in patients who had acute radiation sickness. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2004. Vol 16, №1. P.70-82.

23. Loganovsky K., Havenaar J.M., Tintle N.L., et al. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. *Psychol Med*. 2008. Vol 38, №4. P.481-488.

24. Maeda M., Oe M. The Great East Japan Earthquake: tsunami and nuclear disaster. In: Cherry KE, ed. *Traumatic Stress and Long-Term Recovery Coping With Disasters and Other*

Negative Life Events. - New York, NY: Springer International. 2015. P.71-90.

25. Miura I., Wada A., Itagaki S., Yabe H., Niwa S. Relationship between psychological distress and anxiety/ depression following the Great East Japan Earthquake in Fukushima Prefecture. *Jpn J Clin Psychiatry*. 2012. Vol 41. P.1137-1142.

26. Oe M., Fujii S., Maeda M., et al. Three-year trend survey of psychological distress, posttraumatic stress, and problem drinking among residents in the evacuation zone after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident [The Fukushima Health Management Survey]. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016. Vol 70. P.245-252.

27. Ohto H., Maeda M., Yabe H., Yasumura S., Bromet E.E. Suicide rates in the aftermath of the 2011 earthquake in Japan. *Lancet*. 2015. Vol 38. P.1727.

28. Polyukhov A.M., Kobsar I.V., Grebelnik V.I., Voitenko V.P. The accelerated occurrence of age-related changes of organism in Chernobyl workers: a radiation-induced progeroid syndrome?. *Exp Gerontol*. 2000. Vol 35, №1. P.105-115.

29. Remennick L.I. Immigrants from Chernobyl-affected areas in Israel: the link between health and social adjustment. *Soc Sci Med*. 2002. Vol 54, №2. P. 309-317.

30. Shigemura J., Tanigawa T., Saito I., Nomura S. Psychological distress in workers at

the Fukushima nuclear power plants. *JAMA*. 2012. Vol 308. P.667-669.

31. Stawkowski M.E. "I am an radioactive mutant": emergent biological subjectivities at Kazakhstan's Semipalatinsk Nuclear Test Site. *American Ethnologist*. Vol. 43, N.1. P. 144–157.

32. Stawkowski M.E. Radiophobia had to be reinvented. *Culture, Theory and Critique*. <http://dx.doi.org/10.1080/14735784.2017.1356740>

33. Wang B., Katsube T., Begum N., Neno M. Revisiting the health effects of psychological stress-its influence on susceptibility to ionizing radiation: a mini-review. *J Radiat Res*. 2016. Vol.57, №4. P.325-335.

34. Yabe H., Suzuki Y., Mashiko H., Nakayama Y., Hisata M., Niwa S. Psychological distress after the Great East Japan Earthquake and Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: results of a mental health and lifestyle survey through the Fukushima Health Management Survey in FY2011 and FY2012. *Fukushima J Med Sci*. 2014. Vol 60. P.57-67.

35. Yamada M., Izumi S. Psychiatric sequelae in atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki two decades after the explosions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002. Vol 37. P.409-415.

36. Yasumura S., Hosoya M., Yamashita S., Kamiya K., Abe M., Akashi M. Study protocol for the Fukushima Health Management Survey. *J Epidemiol*. 2012. Vol 22. P. 375-383.

Контактная информация:

Пивина Людмила Михайловна – ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071407, г. Семей, ул. Киевская 8.

E-mail: semskluda@rambler.ru

Телефон: +77055227300

Получена: 28 августа 2017 / Принята: 17 сентября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.4-616.839-614.876(574.41)

РИСК РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ РАДИАЦИИ

Людмила М. Пивина¹,

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Татьяна И. Белихина¹,

Альмира М. Манатова¹,

Алтай А. Дюсупов¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>

Нурлан Е. Аукенов

Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Казахстан

Резюме

Введение: длительное воздействие ионизирующей радиации в малых дозах на организм человека проявляется нарушениями адаптивного ответа регуляторных систем на стрессорное воздействие.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по оценке нарушений неспецифической резистентности в организме человека при длительном воздействии малых доз радиации.

Материалы и методы. Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), а также с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library). Всего было найдено 312 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 46 статей.

Результаты: найденные научные исследования по изучению неспецифической резистентности у лиц, пострадавших от радиационного воздействия, отличаются большой гетерогенностью. Большая часть исследований принадлежит к разряду поперечных, также удалось найти небольшое количество когортных исследований и несистематических обзоров литературы.

Выводы: Литературные источники по изучаемой теме, найденные в различных базах данных, позволяют установить определенную закономерность развития эффектов малых доз облучения в отношении регуляторных систем организма. Исследования, проведенные в Казахстане, требуют дальнейшего развития и продолжения в связи с тем, что до сих пор огромные по численности группы населения продолжают жить на экологически неблагоприятных территориях.

Ключевые слова: радиация, адаптивный ответ, эндокринная система, вегетативная нервная система, Семипалатинский ядерный полигон.

Summary

RISK OF DISORDERS OF NONSPECIFIC RESISTANCE DUE TO LONG-TERM EXPOSURE TO RADIATION IN SMALL DOSES**Lyudmila M. Pivina**¹,**Yuliya M. Semenova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Tatyana I. Belikhina**¹,**Almira M. Manatova**¹,**Altaj A. Dyussupov**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Nurlan Ye. Aukenov**²**Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan**

Background: long-term exposure to ionizing radiation in small doses on the human body is manifested by violations of the adaptive response of regulatory systems to stress.

Aim: to perform a systematic search of valid scientific data in order to assess the disorders of nonspecific resistance in the human organism due to long-term exposure to radiation in small doses

Materials and methods. The search for scientific publications was carried out in the evidence-based medicine's databases (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate, Google Scholar) and in the electronic scientific libraries (CyberLeninka). A total of 312 literary sources were found, 46 articles were selected for further analysis.

Results: the relevant scientific papers found in electronic databases are characterized by the marked heterogeneity. Most of the published studies belong to the category of cross-sectional, we could also find a small amount of cohort studies and unsystematic literature reviews.

Conclusion: Literary sources in the studied field found in various databases allow us to define a certain pattern of development of effects of small doses of radiation to the regulatory systems of the human organism. Studies carried out in Kazakhstan require further development and continuation due to the fact that until now large populations continue to live in ecologically unfavorable territories.

Key words: radiation, adaptive response, endocrine system, vegetative nervous system, Semey Nuclear Test Site.

Түйіндеме

**ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ АЗ МӨЛШЕРДІ РАДИАЦИЯЛЫҚ
ДОЗАНЫҢ ӘСЕРІНЕН ТӘН ЕМЕС ҚАРСЫЛЫҚТЫҚ
БҰЗЫЛУЫ ДАМУ ҚАУПІ****Людмила М. Пивина**¹,**Юлия М. Семенова**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Татьяна И. Белихина**¹,**Альмира М. Манатова**¹,**Алтай А. Дюсупов**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0875-1020>**Нурлан Е. Ауkenov****Семей мемлекеттік медицина университеті, Семей, Қазақстан;**

Кіріспе: ұзақ мерзімді аз мөлшерлі иондаушы сәуле шығаруының, адам ағзасының стресс әсеріне регуляторлық жүйенің адаптивтік жауап беру қабілетін бұзуы.

Мақсаты: ұзақ мерзімді аз мөлшерлі иондаушы сәуле шығару адам ағзасының тәң емес қарсылықтық бұзылуының бағалауы үшін, ғылыми ақпараттан жүйелі іздеу жүргізу.

Материалдар мен әдістері: тиісті ғылыми басылымдарды дәлелді медицина мәліметтер базасынан іздеу жүргізілді (Pub med, Кокран кітапханасы, Research Gate), деректер базасы, сондай ақ мамандандырылған іздеу жүйелеріне (Google scholar) және электронды ғылыми зерттеу кітапханалары (Cyber Leninka), электрондық кітапхана. Барлығы 312 әдеби көздер табылды, оның ішінде 46 мақала әрі қарай талдау үшін іріктелді.

Нәтижелері: радиациялық әсерден зардап шеккен адамдардың тәң емес қарсылықты зерттеу бойынша ғылыми зерттеулер өте гетерогенді.

Көптеген зерттеулердің бөлігі көлденең зерттеу болып табылады, сондай ақ когорттық және жүйелі емес әдеби шалу.

Қорытынды: түрлі дерекқорлардан табылған зерттеулер бойынша, аз мөлшерді радиациялық дозаның әсерлеріне үлгісін ашуы және оның реттеу жүйесіне әсер етуі болып табылды. Қазақстанда жүргізілген зерттеулерді ары қарай жалғастыруы қажет, өйткені көптеген кісі саны экологиялық қолайсыз аумақтарда өмір сүруді жалғастыруда.

Түйінді сөздер: радиация, адаптивті реакция, эндокриндік жүйе, автономды жүйке жүйесі, Семей ядролық полигоны.

Библиографическая ссылка:

Пивина Л.М., Семенова Ю.М., Белихина Т.И., Манатова А.М., Дюсупов А.А., Ауқенов Н.Е. Риск развития нарушений неспецифической резистентности при длительном воздействии малых доз радиации // Наука и здравоохранение. 2017. №5. С. 158-171.

Pivina L.M, Semenova Yu.M., Belikhina T.I., Manatova A.M., Dyussupov A.A., Aukenov N.E. Risk of disorders of nonspecific resistance due to long-term exposure to radiation in small doses. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 158-171.

Пивина Л.М., Семенова Ю.М., Белихина Т.И., Манатова А.М., Дюсупов А.А., Ауқенов Н.Е. Ұзақ мерзімді аз мөлшерді радиациялық дозаның әсерінен тән емес қарсылықтық бұзылуы даму қаупі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. № 5. Б. 158-171.

Введение

Эффекты малых доз ионизирующей радиации на состояние здоровья человека остаются до настоящего времени предметом дебатов исследователей всех стран. Оценка рисков такого влияния строится на глубоком изучении механизмов развития молекулярных и биохимических изменений в организме, которые значительно отличаются от таковых при воздействии высоких доз облучения [30].

Важным этапом в развитии положений о факторах риска окружающей среды является разработка понятия суммарного риска, когда индивидуум подвержен нескольким факторам техногенного и экологического риска, при этом даже умеренное увеличение каждого из них может привести к высокому суммарному риску и необходимости срочных профилактических мер.

Выявление новых причинно-следственных связей, составляющих механизм развития функциональной и органной патологии при

действии экологических факторов риска, открывает перспективы раскрытия неисследованных закономерностей заболеваемости изучаемых групп населения, и разработке на их основе новых принципов профилактики, а так же соответствующих этим принципам средств, методов и медицинских мероприятий.

В работах научных коллективов Казахстана, дальнего и ближнего зарубежья довольно подробно изучены и проанализированы результаты влияния факторов риска окружающей среды на состояние здоровья отдельных групп населения, проживающих на экологически неблагоприятных территориях. Было установлено, что, действительно, среди части декретированного населения республики регистрировалось существенное увеличение показателей заболеваемости и смертности, связанных с радиационными и нерадиационными факторами риска [33-35]. В

структуре заболеваемости преобладали онкологические заболевания, болезни системы кровообращения, крови, эндокринной системы, аллергические заболевания, установлены геронтологические эффекты ионизирующих излучений.

Изучение изменений, развивающихся в организме человека при воздействии малых доз ионизирующей радиации на уровне адаптационных механизмов, является в настоящее время предметом высокой научной заинтересованности во всем мире в силу дефицита подобных исследований, что не позволяет установить закономерности количественного определения индикаторов таких повреждений на биохимическом уровне и вызывает необходимость проведения масштабных эпидемиологических исследований в этой области.

Целью нашего исследования является анализ литературных данных, освещающих нарушения неспецифической резистентности в организме человека при длительном воздействии малых доз радиации.

Материалы и методы исследования

Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), а также с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library). Были использованы следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям), при отсутствии которых принимались во внимание публикации результатов исследований дизайна «случай-контроль» и поперечных исследований [6, 7].

Ключевыми словами для поиска служили следующие: «ионизирующая радиация и адаптивный ответ», «ионизирующая радиация и функция щитовидной железы», «ионизирующая радиация и стресс» «радиационно-индуцируемые заболевания», “low dose radiation and adaptive response”, “low

dose radiation and thyroid gland function”, “radiation induced diseases”. Всего было найдено 312 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 46 статей.

Исследование проведено в рамках выполнения научной технической программы «Разработка научно-методологических основ минимизации экологической нагрузки, медицинского обеспечения, социальной защиты и оздоровления населения экологически неблагоприятных территорий Республики Казахстан».

Результаты

В настоящей литературе существуют противоречивые взгляды на эффекты малых доз ионизирующей радиации в отношении организма человека: одни авторы отмечают их повышенную опасность, сопоставимую с влиянием высоких доз, другие отрицают их пагубное воздействие, третьи приводят данные о благоприятном влиянии на здоровье (эффект гормезиса) [10]. К малым дозам радиации относят дозы, не вызывающие явных нарушений состояния организма и находящиеся в диапазоне ниже 200 мГр [27]. Радиационные эффекты принято классифицировать на детерминированные или дозозависимые, проявляющиеся в виде клинически значимых событий, и стохастические, имеющие вероятностный характер, не зависящий от дозы облучения [21, 29]. К последним относят канцерогенные и генетические повреждения, обусловленные воздействием свободных радикалов на ядра и клеточные мембраны различных клеток организма, что приводит к запуску цепных реакций перекисного окисления липидов, обладающих генотоксическим действием. Именно эти механизмы обуславливают феномен более выраженного влияния малых доз радиации на развитие генетических мутагенных повреждений, чем это можно было бы ожидать путем простой экстраполяции эффектов высоких доз облучения [22, 3]. Нестабильность генома выражается в виде отдаленной гибели клеток, повышения частоты хромосомных aberrаций, снижения адаптивного ответа и наследственных заболеваний [1, 18, 30, 41]. Некоторыми авторами отмечается более

выраженный риск развития стохастических эффектов при длительном хроническом воздействии радиации, которые не проявляются при более высоких дозах однократного облучения [5].

Нарушение стабильности генома при хроническом радиационном воздействии проявляется в изменении регуляторных механизмов организма, снижении нормальных реакций на влияние стрессогенных факторов, а в отдаленном периоде – истощением компенсаторных возможностей, связанным с переактивацией симпатико-адреналовой системы и коры надпочечников [4, 13, 39, 44].

Органы эндокринной системы, в первую очередь, щитовидная железа, принимают наряду с вегетативной нервной системой и системой иммунитета участие в регуляции гомеостатического баланса в организме при стрессовом воздействии на организм человека факторов окружающей среды. Щитовидная железа высоко восприимчива к неблагоприятным экологическим воздействиям, поскольку ее функционирование зависит от поступления в организм йода и других микроэлементов [11].

Щитовидная железа является одним из наиболее чувствительных к облучению органов человека. Хорошо известно, что радиоактивное воздействие увеличивает риск развития рака щитовидной железы, меньше известно о его последствиях в отношении доброкачественных заболеваний щитовидной железы. Исследования, проведенные на популяциях, подвергшихся радиационному воздействию в широком диапазоне доз вследствие испытаний ядерного оружия, аварий на радиохимических предприятиях и атомных электростанциях, свидетельствуют о повышенных рисках развития узловых образований и аутоиммунных тиреоидитов, сопровождающихся снижением функции щитовидной железы [19, 42].

Облучение щитовидной железы в небольших дозах (десятые доли Гр) практически не сказывается на ее функциональном состоянии в ранний период. Однако в отдаленные сроки возможно развитие доброкачественных и злокачественных опухолей, аутоиммунных

тиреоидитов, гипотиреоза [43]. Установлено, что частота субклинического антителоносительства к тироглобулину у детей в зоне радиационного загрязнения в результате аварии на ЧАЭС превышает контрольные величины в 4-15 раз [15]. Механизм развития пострadiационного гипотиреоза связан с нарушениями в эндотелии стенок мелких сосудов с последующим фиброзом стромы щитовидной железы в отдаленные сроки после облучения, что приводит к снижению функции органа [23].

Систематический обзор радиационных эффектов в широком диапазоне доз в отношении щитовидной железы, проведенный в 2010 году, свидетельствует об увеличении риска развития как рака, так и доброкачественных образований этого органа. В обзор были включены масштабные исследования пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших высокодозную лучевую терапию, пациентов с тиреотоксикозом, получавших высокие дозы йода-131, больных, прошедших лучевую терапию в диапазоне средних и высоких доз по поводу доброкачественных заболеваний, лиц, подвергшихся воздействию низких доз радиации из окружающей среды, и лиц, выживших в результате атомных бомбардировок. Практически во всех исследованиях наблюдался повышенный риск развития аденом и узловых образований щитовидной железы. Реакция доза-эффект была линейной при воздействии низких и умеренных доз облучения, причем повышенный риск развития доброкачественных образований железы отмечался на протяжении нескольких десятилетий после экспозиции. Результаты в отношении функциональных заболеваний щитовидной железы, включая аутоиммунные заболевания, оказались противоречивыми, особенно для гипотиреоза, для которого была установлена статистически значимая связь только с высокими дозами облучения. Была продемонстрирована значительная связь доза-эффект для доброкачественных узлов и фолликулярных аденом [43].

Изучение морфофункционального состояния щитовидной железы у детей, проживающих на радиационно-загрязненных

территориях Калужской области вследствие аварии на Чернобыльской аварии, свидетельствовало, что в течение первого десятилетия после аварии наблюдалась высокая заболеваемость диффузно-токсическим зобом (до 26%) у детей, облученных внутриутробно. В последующем в группе исследования отмечалось снижение содержания в крови тироксина при одновременном повышении уровня тиреотропного гормона, что говорит о перенапряжении гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и снижении гормонообразующей функции щитовидной железы [24].

Эти данные полностью согласуются с результатами скринингового исследования, проведенного в 2001-2003 гг. на радиационно-загрязненных территориях Украины и включившего 10430 лиц, бывших в возрасте моложе 18 лет на момент Чернобыльской аварии. Средние показатели содержания сывороточного тиреоглобулина были существенно выше у лиц с выявленными нарушениями структуры / функции щитовидной железы и имели значительную ассоциацию с дозой облучения железы йодом-131. Результаты позволили судить о том, что сывороточный тиреоглобулин может служить биомаркером нарушений структуры или функции щитовидной железы при проведении эпидемиологических исследований [40].

Литературные данные свидетельствуют о том, что у лиц, подвергшихся длительному радиационному воздействию, в большом проценте случаев встречается сочетанная патология щитовидной железы в виде узлового зоба, аутоиммунного тиреоидита со снижением функции железы и ишемической болезни сердца [36]. Установлено, что гипотиреоидное состояние провоцирует развитие дислипидемии и дислипипропротеинемии, что усугубляет атерогенные процессы в организме [35, 31, 17]. Так, среди лиц, имевших длительный профессиональный контакт с ионизирующим излучением, страдающих аутоиммунным тиреоидитом в стадии декомпенсации, наблюдались выраженные атерогенные сдвиги в биохимических показателях [2]. Эти данные хорошо согласуются с результатами

многочисленных обследований жителей территорий, попавших в зону влияния аварии на Чернобыльской атомной станции. Эпидемиологические показатели свидетельствуют о высоком уровне распространенности сочетанной кардиальной и эндокринной патологии у этих лиц [46, 38].

Изучение коморбидности болезней системы кровообращения и эндокринной системы среди жителей Восточно-Казахстанской области, подвергшихся облучению в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском ядерном полигоне, и их потомков во втором поколении было проведено на основе тематического регистра, включившего информацию о результатах скринингового обследования более двух тысяч лиц с диагностированными кардиоваскулярными заболеваниями. Сочетанная патология щитовидной железы была установлена у 56,8% членов регистра, преобладающей патологией оказались диффузный и диффузно-узловой зоб (71,3%). Обращает на себя внимание высокая распространенность клинически выраженного гипотиреоза (8,5%) и аутоиммунного тиреоидита (5,6%). Сахарный диабет второго типа был выявлен у 14,4% участников исследования. Средний уровень тиреотропина находился на уровне верхней границы нормы, что является свидетельством перенапряжения функции гипоталамо-тиреоидной системы, при этом у 21% членов регистра этот показатель существенно превосходил нормальные величины, соответствуя картине субклинического или манифестированного гипотиреоза. Исследование титра антител к тиреоидной пероксидазе у этих же лиц выявило их превышение верхней границы нормы в среднем в семь раз, что говорит о наличии аутоиммунных процессов в щитовидной железе [20]. В исследовании Еспенбетовой М.Ж. (2014), проведенном среди жителей Абайского и Бескарагайского районов Восточно-Казахстанской области, также была установлена высокая распространенность аутоиммунного тиреоидита, узлообразования щитовидной железы и гипотиреоза (24,3%; 28,3% и 9,2% соответственно) при

достаточной обеспеченности региона йодом [9].

Эти данные полностью соответствуют результатам, полученным при обследовании женщин трех поколений, проживающих на радиационно-загрязненных территориях Алтайского Края, расположенных на пути радиоактивного следа от испытания ядерного оружия на Семипалатинском ядерном полигоне. Установлено превышение показателей заболеваемости патологией щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, диффузно-токсический зоб) у экспонированных радиацией женщин первого и второго поколений на 74% в сравнении с необлученными женщинами [8].

Исследование состояния здоровья детей Гомельской области Республики Беларусь, являющихся потомками второго поколения лиц, подвергшихся облучению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС, показало высокую распространенность дисфункций вегетативной нервной системы с преимущественной активацией симпатико-адреналовой системы [12], что характеризует наличие дисбаланса гомеостатических систем со снижением адаптационных процессов, контролируемых нейроэндокринной системой [14]. У обследованных девочек наблюдалось снижение среднего уровня трийодтиронина, тироксина и рост уровня эстрадиола с нарушениями менструальной функции. Кроме того, в исследуемой группе наблюдалось снижение функциональной активности надпочечников, что выражалось в уменьшении содержания кортизола и повышении уровня адренкортикотропного гормона в плазме крови, что можно рассматривать как своеобразный адаптивный ответ на стрессогенное влияние факторов окружающей среды [25, 26].

Украинскими учеными с целью изучения механизмов развития патологических изменений у детей, проживающих на загрязненных территориях, и хронических воздействий радионуклидов через пищевую цепь было проведено исследование вегетативного гомеостаза и термографических показателей эндотелий-зависимых сосудистых реакций с окклюзионными

тестами. Показаны признаки дисрегуляции функции вегетативной нервной системы и секреторной активности эндотелия [45]. Признаки вегетативной дисфункции и астении были установлены и при обследовании жителей Челябинской области, проживающих вблизи реки Теча, загрязненной радионуклидами вследствие сбросов радиоактивных отходов, а также работников атомного химического производства «Маяк» [28].

Результаты 25-летнего наблюдения за состоянием здоровья лиц, вошедших в армянскую когорту ликвидаторов Чернобыльской аварии, показывают рост заболеваемости нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. Наблюдались специфические функциональные сдвиги в нейропсихологическом и вегетативном статусе ликвидаторов. У подавляющего большинства из них наблюдалось увеличение тонуса симпатической вегетативной нервной системы, астенические и депрессивные синдромы, возникающие в виде слабости, сонливости, нестабильности настроения, уменьшения умственной способности и дефектов памяти. Показатели «качества жизни» ликвидаторов значительно уступают общим средним стандартам как по шкале физического здоровья, так и по шкале психического и социального благосостояния [37].

Обсуждение результатов

Анализ литературных данных позволяет судить о многообразных и сложных механизмах влияния длительного воздействия ионизирующей радиации в малых дозах на организм человека, проявляющегося, прежде всего, в нарушениях адаптивного ответа регуляторных систем на стрессорное воздействие. Оценить выраженность нарушений гомеостаза можно путем масштабных эпидемиологических исследований на основе создания специализированных регистров, включающих в себя информацию о дозах облучения и медицинских показателях лиц, подвергшихся радиационному воздействию в широком диапазоне доз, и их потомков нескольких поколений. В Казахстане основой для регулярного мониторинга состояния здоровья, экспонированного радиацией, населения

является Государственный научный медицинский автоматизированный медицинский регистр населения, подвергшегося радиационному воздействию вследствие испытаний ядерного оружия на Семипалатинском ядерном полигоне.

Донозологическая диагностика экологозависимых заболеваний возможна с применением лабораторных и инструментальных тестов, к которым относятся исследование морфологической структуры и функции щитовидной железы, гипофизарной системы, надпочечников, вегетативной нервной системы, системы иммунитета, генетические исследования.

Литературные источники дают возможность сделать заключение, что результаты исследований, проведенных в группах лиц, подвергшихся облучению в различных условиях радиационных аварий, проведения испытаний ядерного оружия, в медицинских целях и профессиональных ситуациях, имеют общие закономерности на доклиническом уровне. Механизм развития нарушений неспецифической резистентности организма экспонированных радиацией лиц связан с генотоксическим и мутагенным воздействием облучения на клетки организма, способным закрепиться и наследоваться в последующих поколениях.

Для определения рисков развития радиационно-индуцированной патологии, в первую очередь, онкологической, кардиоваскулярной и эндокринной, необходимо длительное и регулярное наблюдение, комплексное обследование состояния здоровья лиц, входящих в группы риска наряду с масштабными экологическими исследованиями окружающей среды.

Заключение

Литературные источники по изучаемой теме, найденные в различных базах данных, несмотря на значительную гетерогенность, связанную с уникальностью радиационных ситуаций прошлых лет, позволяют установить определенную закономерность развития эффектов малых доз облучения в отношении регуляторных систем организма. Исследования, проведенные в Казахстане в области радиационной медицины и экологии, требуют дальнейшего развития и

продолжения в связи с тем, что до сих пор огромные по численности группы декретированного населения, включающего несколько поколений, продолжают жить на экологически неблагоприятных территориях.

Литература:

1. Бычкова И.Б., Степанов Р.П., Федорцева Р.Ф. Особые долговременные изменения клеток при воздействии радиации в малых дозах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42, № 1. С.20–35.
2. Власенко М.А., Кулинич В.С. Особенности сывороточного липидного профиля у пациентов с тиреоидной патологией, профессионально контактирующих с ионизирующей радиацией в малых дозах // Клиническая медицина. 2014, №2. С. 38–43.
3. Гончарова Р.И., Смолич И.И. Генетическая эффективность малых доз ионизирующей радиации при хроническом облучении мелких млекопитающих. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2002. Т. 42, №6. С.654–660.
4. Гончаренко Е.Н., Антонова С.В., Ахалая М.Я., Кудряшов Ю.Б. Влияние малых доз ионизирующей радиации на уровень содержания катехоламинов и кортикостероидов в надпочечниках мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2000. Т. 40, №2. С.160–161.
5. Грейб Р. Действие малых доз ионизирующего излучения: Эффект Петко // Ядерная энциклопедия. М., 1996. С.387–394.
6. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №2. С. 5–18.
7. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №4. С. 5–17.
8. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Оценка состояния щитовидной железы у женщин, находившихся в зоне радиационного воздействия, и их потомков в двух поколениях // Экология человека. 2015, №10. С. 9–13
9. Еспенбетова М.Ж., Заманбекова Ж.К., Узатаева Ж.С., Сарсебаева Г.С., Шайхина А.Т., Сембаева Г.К., Таратутина

О.В. Состояние щитовидной железы у населения районов, прилегающих к бывшему семипалатинскому испытательному ядерному полигону // Наука и здравоохранение. 2014, №5. С. 28-32.

10. *Ивановский Ю.А.* Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2006, №6. С. 86-91

11. *Кандрор В.И.* Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2001.-Т. 47, № 5. С. 3-10.

12. *Киеня А.И., Мельник В.А.* Статус вегетативной нервной системы сельских детей Гомельского региона в постчернобыльский период // Проблемы здоровья и экологии. 2004. № 1. С. 30–34.

13. *Кострюкова Н.К., Карпин В.А.* Биологические эффекты малых доз ионизирующего излучения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005, №4. С. 17-22.

14. *Наумова Г.И.* Влияние малых доз ионизирующей радиации на вегетативную систему человека // Здравоохранение. 1999. № 1. С. 31–33.

15. *Парамонова Н.С., Ляликов С.А.* Аутоиммунитет и гормональный статус у детей из экологически неблагоприятных районов // Актуальные проблемы научного обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и пути их реализации: сборник матер. Пленума Республ. Пробл. комиссии по гигиене, Минск, 27 апреля 2000 г. Минск. 2000. С. 125-126.

16. *Парамонова Н.С.* Антитироидные антитела и патология щитовидной железы (обзор литературы) // Журнал ГГМУ. 2005 № 3. С. 9-11.

17. *Петунина Н.А.* Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией // Русский медицинский журнал. 2005, № 13 (28). С. 1927-1932.

18. *Пелевина И.И., Алещенко А.В., Антошина М.М.* Реакция популяции клеток на облучение в малых дозах. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43, № 2. С.161–166.

19. *Пивина Л.М., Белихина Т.И.* Оптимизация лечения артериальной гипертензии при гипотиреозе у лиц, подвергшихся радиационному воздействию // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал. 2014. № 3 (4)

20. *Пивина Л.М., Батенова Г.Б., Курумбаев Р.Р., Керимкулова А.С., Маркабаева А.М., Каскабаева А.Ш.* Характеристика коморбидной эндокринной и сердечно-сосудистой патологии у потомков лиц, подвергшихся радиационному воздействию // Наука и здравоохранение. 2013, №3. С. 13-19.

21. *Сафонова В.Ю., Сафонова В.А.* Биологическое влияние малых доз радиации, аспекты безопасности // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2011. Т.3, №1. С. 308-310

22. *Сусков И.И., Кузьмина Н.С.* Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного действия малых доз радиации. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2003. Т. 43, № 2. С.150–152.

23. *Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Нестайко Г.В., Горобец В.Ф.* Пострадиационный гипотиреоз (научный обзор). Радиация и риск. 1997, №10. С. 61-83

24. *Цыб А.Ф., Матвеев Е.Г., Горобец В.Ф., Боровикова М.П., Темникова Е.И., Горобец Н.Я.* Динамика морфофункционального состояния щитовидной железы у внутриутробно облученных детей из юго-западного региона Калужской области в течение первого десятилетия после чернобыльской аварии // Радиация и риск. 2001, № 12. С.42-47

25. *Чешик И.А., Никонович С.Н., Мельнов С.Б.* Антропометрический и эндокринный статус девочек 9–13 лет, проживающих в чернобыльских регионах Гомельской области // Проблемы здоровья и экологии. 2007. № 3. С. 83–88.

26. *Чешик И.А., Шестерина Е.К., Коваленко В.В., Мельник В.А.* Конституциональные особенности детей и подростков, постоянно проживающих в условиях хронического низкодозового радиационного воздействия, как диагностические критерии их здоровья (обзор

литературы) // Проблемы здоровья и экологии. 2011, № 3. С.32-36.

27. Ярмоненко С.П. Низкие уровни излучения и здоровье: радиобиологические аспекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000. Т. 45, № 3. С.5–32.

28. Akleyev A.V. Chronic radiation syndrome among residents of the Techa riverside villages // Radiat Prot Dosimetry. 2012. Vol.151(4). P.689-695.

29. Spitz D.R., Hauer-Jensen M. Ionizing radiation-induced responses: where free radical chemistry meets redox biology and medicine // Antioxid Redox Signal. 2014. Vol.20(9). P.1407-1409.

30. Azzam E.I., Colangelo N.W., Domogauer J.D., Sharma N., de Toledo S.M. Is ionizing radiation harmful at any exposure? An echo that continues to vibrate // Health Physics. 2016, Vol. 110, Number 3. pp. 249-251.

31. Gencer B., Collet T.-H., Virgini V., Bauer D.C., Gussekloo J., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 1040—1049.

32. Groshe B., Land C., Bauer S., Pivina L.M., Abylkassimova Z.N, Gusev B.I. Fallout from nuclear tests: health effects in Kazakhstan // Radiat Environ Biophys. 2002. DOI 10.1007|00411-001-0136-1

33. Grosche B., Lackland D.T., Land C.E., Simon S.L., Apsalikov K.N., Pivina L.M., Bauer S., Gusev B.I. Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999, and its relationship to radiation exposure // Radiat Res.- 2011.Vol. 176, №5. P. 660-669

34. Kawano N., Hirabayashi K., Matsuo M., Hiraoka T., Hoshi M., Apsalikov K., Muldagaliev T. Direct Experiences from the Nuclear Explosions in Inhabitants near Semipalatinsk Nuclear Test Site. 13th Hiroshima International Symposium. 4th Dosimetry workshop on the Semipalatinsk Nuclear Test Site Area. 2008. P.24.

35. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart // Circulation. 2007. Vol. 116. P. 1725-1735.

36. Little M.P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases // Radiat Environ Biophys. 2013. Vol.52. P.435–449.

37. Oganessian N.M., Davidian N.R., Gevorkian E.G., Karapetian A.G., Miridzhanian M.I., Asrian K.V. Delayed medical consequences of the Chernobyl accident in Armenia. Assessment of life quality and accelerated biological aging of accident liquidators // Radiats Biol Radioecol. 2011. Vol.51(1). P.91-100.

38. Ostroumova E., Brenner A., Oliynyk V., McConnell R., Robbins J., Terekhova G., Zablotska L., Likhtarev I., Bouville A. and Hatch M. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998–2000) // Environ. Health Perspect. 2009. Vol.117. P.745–750.

39. Pelevina I., Gotlib V., Konradov A. 20 years after Chernobyl accident—is it a lot or not for the estimation its characteristics ? // Radiats Biol Radioecol. 2006. Vol.46(2). P.240-247.

40. Peters K.O., Tronko M., Hatch M., Oliynyk V., Terekhova G., Pfeiffer R.M., Shpak V.M., McConnell R.J., Drozdovitch V., Little P. Factors associated with serum thyroglobulin in Ukrainian cohort exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl Nuclear Plant // Environ Res. 2017. Vol.156. P.801-809.

41. Prasad K.N., Cole W.C., Hasse G.M. Health risks of low dose ionizing radiation in humans: a review // Exp Biol Med (Maywood). 2004. Vol.229(5). P.378-382.

42. Rahu K, Bromet EJ, Hakulinen T, et al. Noncancer morbidity among Estonian Chernobyl cleanup workers: a register-based cohort study // BMJ Open. 2014. Vol.4. e004516.

43. Ron E., Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures // Radiat Res. 2010. V.174 (6). P. 877-888.

44. Tharmalingam S., Sreetharan S., Kulesza A.V., Boreham D.R., Tai T.C. Low-Dose Ionizing Radiation Exposure, Oxidative Stress and Epigenetic Programming of Health and Disease // Radiat Res. 2017.188(4.2). P.525-538.

45. Stepanova I.I., Berezovs'kyi V.I., Kolpakov I.E., Kondrashova V.H., Lytvynets' O.M. Endothelium dependent vascular reactivity

and autonomic homeostasis in children living in radiation-contaminated areas // *Lik Sprava*. 2013. Vol. (2). P.32-38.

46. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 report to the General Assembly with scientific annexes, volume II, scientific annex D: health effects due to radiation from the Chernobyl accident.* New York: United Nations, 2011.

References:

1. Bychkovskaya I.B., Stepanov R.P., Fedortseva R.F. Osobyе dolgovremennye izmeneniya kletok pri vozdeistvii radiatsii v malykh dozakh [Specific long-term changes at small doses radiation exposure]. *Radiatsiya. Biologiya. Radioekologiya* [Radiation. Biology. Radioecology]. 2002. T. 42, № 1. pp. 20–35. [in Russian].

2. Vlasenko M.A., Kulinich V.S. Osobnosti syvorotochnogo lipidnogo profilya u patsientov s tireoidnoi patologiei, professional'no kontaktiruyushhikh s ioniziruyushhei radiatsiei v malykh dozakh [Features of serum lipid profile in patients with thyroid pathology, professionally contacting with ionizing radiation in small doses]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine]. 2014, №2. pp. 38-43. [in Russian].

3. Goncharova R.I., Smolich I.I. Geneticheskaya effektivnost' malykh doz ioniziruyushhei radiatsii pri khronicheskom obluchenii melkikh mlekopitayushhikh [Genetic efficacy of small doses of ionizing radiation in chronic irradiation of small mammals]. *Radiatsiya. Biologiya. Radioekologiya* [Radiation. Biology. Radioecology]. 2002. T. 42, № 6. pp.654–660. [in Russian].

4. Goncharenko E.N., Antonova S.V., Akhalaja M.Ya., Kudryashov Yu.B. Vliyanie malykh doz ioniziruyushhei radiatsii na uroven' soderzhaniya katekholaminov i kortikosteroidov v nadpochechnikakh myshei [Influence of small doses of ionizing radiation on the level of catecholamines and corticosteroids in the adrenal glands of mice]. *Radiatsiya. Biologiya. Radioekologiya* [Radiation. Biology. Radioecology]. 2000. T. 40, №2. pp.160–161. [in Russian].

5. Greib R. *Deistvie malykh doz ioniziruyushhego izlucheniya: Effekt Petko*

[Effects of small doses of ionizing radiation: The Petko effect]. *Yadernaya entsiklopediya*. M., 1996. pp.387–394. [in Russian].

6. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneniі [Cross-sectional (one-stage) studies in health care system]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, №2. S. 5-18. [in Russian].

7. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovanija tipa «sluchaj-kontrol'» v zdravookhraneniі (Case-control studies in health care system). *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, №4. pp. 5-17. [in Russian].

8. Dudareva Yu.A., Gur'eva V.A. Otsenka sostoyaniya shhitovidnoi zhelezy u zhenshhin, nakhodivshihся v zone radiatsionnogo vozdeistviya, i ikh potomkov v dvukh pokoleniyakh [Evaluation of the state of the thyroid gland in women living in the radiation exposure zone and their descendants in two generations]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, №10. pp. 9-13. [in Russian].

9. Espenbetova M.Zh., Zamanbekova Zh.K., Uvataeva Zh.S., Sarsebaeva G.S., Shaikhina A.T., Sembaeva G.K., Taratutina O.V. Sostoyanie shhitovidnoi zhelezy u naseleniya raionov, prilegayushhikh k byvshemu semipalatinskomu ispytatel'nomu yadernomu poligonu [The state of the thyroid gland in the population of the areas adjacent to the former Semipalatinsk nuclear test site]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2014, №5. pp. 28-32. [in Russian].

10. Ivanovskii Yu.A. Radiatsionnyi gormezis. Blagopriyatny li malye dozy ioniziruyushhei radiatsii? [Radiation hormesis. Are small doses of ionizing radiation favorable?] *Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiiskoi akademii nauk* [Bulletin of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences]. 2006, №6. pp. 86-91. [in Russian].

11. Kandror V.I. Molekulyarno-geneticheskie aspekty tireoidnoi patologii [Molecular-genetic aspects of thyroid pathology]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2001. T. 47, № 5. pp. 3-10. [in Russian].

12. Kienya A.I., Mel'nik V.A. Status vegetativnoi nervnoi sistemy sel'skikh detei Gomel'skogo regiona v postchernobyl'skii period [Status of the autonomic nervous system of rural

children in the Gomel region in the post-Chernobyl period]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2004. № 1. pp. 30–34. [in Russian].

13. Kostryukova N.K., Karpin V.A. Biologicheskie efekty malykh doz ioniziruyushhego izlucheniya [Biological effects of low doses of ionizing radiation]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2005, №4. pp. 17-22. [in Russian].

14. Naumova G.I. Vliyanie malykh doz ioniziruyushhei radiatsii na vegetativnyuyu sistemu cheloveka [Influence of small doses of ionizing radiation on the human vegetative system]. *Zdravookhranenie* [Health care]. 1999. № 1. pp. 31–33. [in Russian].

15. Paramonova N.S. Lyalikov S.A. Autoimmunitet i gormonal'nyi status u detei iz ekologicheskii neblagopoluchnykh raionov [Autoimmunity and hormonal status in children from ecologically unfavorable areas]. Aktual'nye problemy nauchnogo obespecheniya sanitarno-epidemicheskogo blagopoluchiya naseleniya i puti ikh realizatsii: sbornik materialov Plenuma, Minsk, 27 aprelya 2000 g. Minsk. 2000. pp. 125-126. [in Russian].

16. Paramonova N.S. Antitiroidnye antitela i patologiya shhitovidnoi zhelezy (obzor literatury) [Antithyroid antibodies and thyroid pathology (literature review)]. *Zhurnal GGMU* [Journal of the SMU.]. 2005b № 3. pp. 9-11. [in Russian].

17. Petunina N.A. Osobennosti terapii zabolevaniy shhitovidnoi zhelezy u patsientov s kardial'noi patologiei [Features of therapy of thyroid diseases in patients with cardiac pathology]. *Russkii medicinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2005, № 13 (28). pp. 1927-1932. [in Russian].

18. Pelevina I.I., Aleshchenko A.V., Antoshhina M.M. Reaktsiya populyatsii kletok na obluchenie v malykh dozakh [The reaction of a population of cells to irradiation in small doses]. *Radiatsiya. Biologiya. Radioekologiya* [Radiation. Biology. Radioecology]. 2003. T. 43, № 2. pp.161–166. [in Russian].

19. Pivina L.M., Belikhina T.I. Optimizatsiya lecheniya arterial'noi gipertenzii pri gipotireoze u lits, podvergshikhsya radiatsionnomu vozdeistviyu [Optimization of the treatment of arterial hypertension in hypothyroidism in persons

exposed to radiation]. *Meditsina i farmakologiya: elektronnyi nauchnyi zhurnal* [Medicine and pharmacology: electronic scientific journal]. 2014. № 3 (4). [in Russian].

20. Pivina L.M., Batenova G.B., Kurumbaev R.R., Kerimkulova A.S., Markabaeva A.M., Kaskabaeva A.Sh. Kharakteristika komorbidnoi endokrinnoi i serdechno-sosudistoi patologii u potomkov lits, podvergshikhsya radiatsionnomu vozdeistviyu [Characteristics of comorbid endocrine and cardiovascular pathology in descendants of persons exposed to radiation]. *Nauka i zdavookhranenie* [Science & Healthcare]. 2013, №3. pp. 13-19. [in Russian].

21. Safonova V.Ju., Safonova V.A. Biologicheskoe vliyanie malykh doz radiatsii, aspekty bezopasnosti [Biological impact of small doses of radiation, safety aspects]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Proceedings of the Orenburg State Agrarian University]. 2011. T.3, №1. pp. 308-310. [in Russian].

22. Suskov I.I., Kuz'mina N.S. Problema indutsirovannoi genomnoi nestabil'nosti v detskom organizme v usloviyakh dlitel'nogo deistviya malykh doz radiatsii [The problem of induced genomic instability in the child's organism under the long-term effect of small doses of radiation]. *Radiatsiya. Biologiya. Radioekologiya* [Radiation. Biology. Radioecology]. 2003. T. 43, № 2. pp.150–152. [in Russian].

23. Cyb A.F., Matveenkov E.G., Nestaikev G.V., Gorobets V.F. Postradiatsionnyi gipotireoz (nauchnyi obzor) [Post-radiation hypothyroidism (scientific review)]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 1997, №10. pp. 61-83. [in Russian].

24. Cyb A.F., Matveenkov E.G., Gorobets V.F., Borovikova M.P., Temnikova E.I., Gorobets N.Ja. Dinamika morfofunktsional'nogo sostoyaniya shhitovidnoi zhelezy u vnutritrobnno obluchennykh detei iz yugo-zapadnogo regiona Kaluzhskoi oblasti v techenie pervogo desyatiletiya posle chernobyl'skoi avarii [Dynamics of the morphofunctional state of the thyroid gland in intra-uterine exposed children from the southwestern region of the Kaluga region during the first decade after the Chernobyl accident]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and Risk]. 2001, № 12. pp. 42-47. [in Russian].

25. Cheshik I.A., Nikonovich S.N., Mel'nov S.B. Antropometricheskii i endokrinnyi status devochek 9–13 let, prozhivayushhikh v chernobyl'skikh regionakh Gomel'skoi oblasti [Anthropometric and endocrine status of girls 9–13 years living in the Chernobyl regions of the Gomel region]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2007. № 3. pp. 83–88. [in Russian].
26. Cheshik I.A., Shesterina E.K., Kovalenko V.V., Mel'nik V.A. Konstitutsional'nye osobennosti detei i podrostkov, postoyanno prozhivayushhikh v usloviyakh khronicheskogo nizkodozovogo radiatsionnogo vozdeistviya, kak diagnosticheskie kriterii ikh zdorov'ya (obzor literatury) [The constitutional features of children and adolescents permanently living in conditions of chronic low-dose radiation exposure, as diagnostic criteria for their health (literature review)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2011, № 3. pp. 32–36. [in Russian].
27. Yarmonenko S.P. Nizkie urovni izlucheniya i zdorov'e: radiobiologicheskie aspekty [Low levels of radiation and health: radiobiological aspects]. *Medit'sinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [Medical Radiology and Radiation Safety]. 2000. T. 45, № 3. pp. 5–32. [in Russian].
28. Akleyev AV. Chronic radiation syndrome among residents of the Techa riverside villages. *Radiat Prot Dosimetry*. 2012. Vol. 151(4). P. 689–695.
29. Spitz D.R., Hauer-Jensen M. Ionizing radiation-induced responses: where free radical chemistry meets redox biology and medicine // *Antioxid Redox Signal*. 2014. Vol. 20(9). P. 1407–1409.
30. Azzam E.I., Colangelo N.W., Domogauer J.D., Sharma N., de Toledo S.M. Is ionizing radiation harmful at any exposure? An echo that continues to vibrate. *Health Physics*. 2016, Vol. 110, Number 3. C. 249–251.
31. Gencer B., Collet T.H., Virgini V., Bauer D.C., Gussekloo J., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012. Vol. 126. P. 1040–1049.
32. Grosche B., Land C., Bauer S., Pivina L.M., Abylkassimova Z.N., Gusev B.I. Fallout from nuclear tests: health effects in Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys*. 2002. DOI 10.1007/00411-001-0136-1
33. Grosche B., Lackland D.T., Land C.E., Simon S.L., Apsalikov K.N., Pivina L.M., Bauer S., Gusev B.I. Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960–1999, and its relationship to radiation exposure. *Radiat Res*. 2011. Vol. 176, №5. P. 660–669.
34. Kawano N., Hirabayashi K., Matsuo M., Hiraoka T., Hoshi M., Apsalikov K., Muldagaliev T. Direct Experiences from the Nuclear Explosions in Inhabitants near Semipalatinsk Nuclear Test Site. *13th Hiroshima International Symposium. 4th Dosimetry workshop on the Semipalatinsk Nuclear Test Site Area*. 2008. P. 24.
35. Klein I., Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007. Vol. 116. P. 1725–1735.
36. Little MP. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases. *Radiat Environ Biophys*. 2013. Vol. 52. P. 435–449.
37. Oganessian N.M., Davidian N.R., Gevorkian E.G., Karapetian A.G., Miridzhanian M.I., Asrian K.V. Delayed medical consequences of the Chernobyl accident in Armenia. Assessment of life quality and accelerated biological aging of accident liquidators. *Radiats Biol Radioecol*. 2011. Vol. 51(1). P. 91–100.
38. Ostroumova E., Brenner A., Oliynyk V., McConnell R., Robbins J., Terekhova G., Zablotska L., Likhtarev I., Bouville A. and Hatch M., Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998–2000). *Environ Health Perspect*. 2009. Vol. 117. P. 745–750.
39. Pelevina I., Gotlib V., Konradov A. 20 years after Chernobyl accident—is it a lot or not for the estimation its characteristics? *Radiats Biol Radioecol*. 2006. Vol. 46(2). P. 240–247.
40. Peters K.O., Tronko M., Hatch M., Oliynyk V., Terekhova G., Pfeiffer R.M., Shpak V.M., McConnell R.J., Drozdovitch V., Little P., Factors associated with serum thyroglobulin in Ukrainian cohort exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl Nuclear Plant. *Environ Res*. 2017. Vol. 156. P. 801–809.
41. Prasad K.N., Cole W.C., Hasse G.M. Health risks of low dose ionizing radiation in humans: a review. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004. Vol. 229(5). P. 378–382.

42. Rahu K., Bromet E.J., Hakulinen T. et al. Noncancer morbidity among Estonian Chernobyl cleanup workers: a register-based cohort study. *BMJ Open*. 2014. Vol.4. e004516.

43. Ron E., Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat Res*. 2010. V.174 (6). P. 877-888.

44. Tharmalingam S., Sreetharan S., Kulesza A.V., Boreham D.R., Tai T.C. Low-Dose Ionizing Radiation Exposure, Oxidative Stress and Epigenetic Programming of Health and Disease. *Radiat Res*. 2017.188(4.2). P.525-538.

45. Stepanova I.I., Berezovs'kyi V.I., Kolpakov I.E., Kondrashova V.H., Lytvynets' O.M. Endothelium dependent vascular reactivity and autonomic homeostasis in children living in radiation-contaminated areas. *Lik Sprava*. 2013. Vol. (2). P.32-38.

46. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008 report to the General Assembly with scientific annexes, volume II, scientific annex D: health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York: United Nations, 2011.*

Контактная информация:

Пивина Людмила Михайловна – ассоциированный профессор кафедры скорой медицинской помощи Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071407, г. Семей, ул. Киевская 8.

E-mail: semskluda@rambler.ru

Телефон: +77055227300

Мазмұны

Ғылыми зерттеулер методологиясы

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.
SPSS статистикалық бағдарламасы пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы өміршеңдікті талдауды қолдану

Белихина Т.И., Пивина Л.М., Дюсупов А.А., Семенова Ю.М., Манатова А.М., Чайжунусова Н.Ж.
Қазақстан Республикасының экологиялық қолайсыз аумақтардың халқының денсаулық жағдайын және медициналық зерттеулердің әдіснамалық негіздерінің экологиялық бағалауы

Біртума зерттеулер

Мусина А.Е., Тулеутаева Р.Е.
Шығыс Қазақстанда артериялық гипертониямен ауыратын науқастарда антигипертензивтік терапияның бейімділігіне әсер ететін факторлар

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Ион Бологан
Жүктілікке байланысты плазмалық А - ақуызы (PAPP-A) мөлшерінің ұрықтың даму бұзылыстарына әсері

Кен Иное, Хисанобу Кайя, Наоми Хара, Южи Оказаки
Жанұя тарихында психикалық бұзылыстары бар және жоқ пациенттердегі үрейлену бұзылыстарының клиникалық ерекшеліктерін салыстыру

Мильчаков К.С.
Созылмалы гломерулонефритпен науқастардағы бүйректің созылмалы ауруларының үдеу қаупі факторларының таралуын бағалау

Әдебиеттерге шолу

Тажиева А.Е., Резник В.Л., Гржибовский А.М.
Экономикалық ынтымақтастық және дамушы ұйымдар жеке мемлекеттері – мүшелеріндегі 2 түрдегі қант диабеті науқастарға алғашқы медико-санитарлық көмекті ұйымдастыру

Галимжанов А.М.
ST-сегмент көтерілуменен миокард инфарктпен науқастарды жүргүзу бойынша 2017 жылдың Еуропалық ұсынымдар туралы баяндау

Мильчаков К.С.
Бүйректің созылмалы ауруы кезіндегі артериалды гипертонияны емдеудің даму механизмдері мен принциптеріне, қауіптілігін бағалаудың заманауи әдістер

Хагай Е.И., Абильмажинова Г.Д.
Өкпе гипертониясымен асқынған, балалардың туа біткен жүрек ақаулары. Диагностикасы және емі.

Әдеби шолу

Манатова А.М., Семенова Ю.М., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Дюсупов А.А., Рахимжанова А.
Радияциялық әсер болған аймақ тұрғындарының психологиялық статусын бағалау: жүйелі шолу

Пивина Л.М., Семенова Ю.М., Белихина Т.И., Манатова А.М., Дюсупов А.А., Аукунов Н.Е.
Ұзақ мерзімді аз мөлшерді радиациялық дозаның әсерінен тән емес қарсылықтық бұзылуы даму қаупі

Table Of Contents

Research methodology

5-28 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatoва M.A., Grjibovski A.M.**
Survival analysis in health sciences using SPSS software

29-41 **Belikhina T.I., Pivina L.M., Dyussupov A.A., Semenova Yu.M., Manatova A.M., Chaizhunussova N.Zh.**
Methodological basis of the organization of medical and environmental research to assess the health status of the population living in ecologically unfavorable territories of Kazakhstan

Original articles

42-54 **Mussina A.Ye., Tuleutayeva R.Ye.**
Factors influencing on adherence to antihypertensive therapy at patients with arterial hypertension in East Kazakhstan

55-66 **Kystaubayeva A.S., Tanyшева G.A., Sharypova M.G., Kyrykbaeva S.S., Semenova Yu.M., Ion Bologan**
The influence of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) on intrauterine growth intrauterine growth restriction

67-75 **Ken Inoue, Hisanobu Kaiya, Naomi Hara, Yuji Okazaki**
Comparison of clinical features of panic disorder patients with and without family history of psychiatric disorders

76-87 **Milchakov K.S.**
Estimating the prevalence of risk factors for progression of chronic kidney disease in patients with chronic glomerulonephritis

Reviews

88-98 **Tazhiyeva A.Ye., Reznik V.L., Grjibovski A.M.**
Organization of primary health care for type II diabetes patients in selected OECD countries

99-112 **Galimzhanov A.M.**
Comments on 2017 European guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

113-128 **Milchakov K.S.**
Modern approaches to risk assessment, mechanisms of development and principles of treatment for arterial hypertension in chronic kidney disease

129-144 **Khagay Ye.I., Abilmazhinova G.D.**
Congenital heart diseases in children complicated by pulmonary hypertension. Diagnosis and treatment. Literature review.

145-157 **Manatova A.M., Semenova Yu.M., Pivina L.M., Belikhina T.I., Dyussupov A.A., Rakhymzhanova A.**
Assessment of psychological status of the people living in the conditions of radiation exposure: a systematic review

158-171 **Pivina L.M., Semenova Yu.M., Belikhina T.I., Manatova A.M., Dyussupov A.A., Aukenov N.E.**
Risk of disorders of nonspecific resistance due to long-term exposure to radiation in small doses

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://journal.ssmu.kz>

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Адрес редакции:

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. Государственный медицинский университет города Семей, редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 240.

Телефон редакции:

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

E-mail:

selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 28.10.2017 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 21,7.

Тираж 500 экз.