

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



3, 2018

Volume 20

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
Учредитель:
Государственный медицинский
университет города Семей
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве информации и
коммуникаций Республики
Казахстан Комитете государственного
контроля в области связи,
информатизации и средств
массовой информации № 16787-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,
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: 30.06.2018г.
Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 17,5
Тираж 500 экз., зак.130

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

**РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

3 (Том 20), 2018

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:

Е.Т. Жунусов

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

Т.А. Булегенов

доктор медицинских наук

Международный редактор: А.М. Гржибовский

доктор медицины, профессор
(Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Батпенов Н.Д. (Астана, Казахстан)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Редакционная коллегия:

Адылханов Т.А. (Семей), Аймагамбетов М.Ж. (Семей),

Ахметова А.К. (Семей), Дюсупов Алм.А. (Семей),

Еспенбетова М.Ж. (Семей), Жанаспаев М.А. (Семей),

Жетписбаев Б.Б. (Семей), Жумадилова З.К. (Семей),

Казымов М.С. (Семей), Каражанова Л.К. (Семей),

Нуртазина А.У. (Семей), Танышева Г.А. (Семей),

Хайбуллин Т.Н. (Семей), Чайжунусова Н.Ж. (Семей),

Шабдарбаева Д.М. (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan by the State Control Committee in the sphere of communication, informatization and media on 11.12.2017. Certificate of registration of a periodical printed publication № 16787-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, 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 June 30, 2018

Format 60x90/8, 17,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 130

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2018 (Volume 20) 3

«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

E.T. Zhunussov

Deputy Editor in Chief:

Doctor of medical science

T.A. Bulegenov

International editor:

MD, MPhil, Dr.med., professor

A.M. Grjibovski (Norway / Russia)

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Batpenov N.D. (Astana, Kazakhstan)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obninsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Editorial staff:

Adylkhanov T.A. (Semey), Aimagambetov M.Zh. (Semey),

Akhmetova A.K. (Semey), Dyussupov Alm.A. (Semey),

Espenbetova M.Zh. (Semey), Zhanaspayev M.A. (Semey),

Zhetpisbaev B.B. (Semey), Zhumadilova Z.K. (Semey),

Kazymov M.S. (Semey), Karazhanova L.K. (Semey),

Nurtazina A.U. (Semey), Tanysheva G.A. (Semey),

Khaibullin T.N. (Semey), Chaizhunussova N.Zh. (Semey),

Shabdarbaeva D.M. (Semey)

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті
1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының
ақпарат және коммуникация министр-
лігі байланыс, ақпараттандыру және
бұқаралық ақпарат құралдары
саласындағы мемлекеттік бақылау
комитеті 11.12. 2017 ж. тіркелген.
Мерзімді баспасөз басылымын есепке
қою туралы куәлігі № 16787-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, 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 30.06.2018.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 17,5

Таралуы 500 дана. Зак.130

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

3 (Том 20), 2018

«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

Е.Т. Жүнісов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

Т.А. Булегенов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

А.М. Гржибовский

(Норвегия / Ресей)

Редакциялық кеңес:

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Қазақстан)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Редакциялық алқа:

Адылханов Т.А. (Семей), Аймагамбетов М.Ж. (Семей),

Ахметова А.К. (Семей), Дюсупов Алм.А. (Семей),

Еспенбетова М.Ж. (Семей), Жанаспаев М.А. (Семей),

Жетписбаев Б.Б. (Семей), Жумадилова З.К. (Семей),

Казымов М.С. (Семей), Каражанова Л.К. (Семей),

Нуртазина А.У. (Семей), Танышева Г.А. (Семей),

Хайбуллин Т.Н. (Семей), Чайжунусова Н.Ж. (Семей),

Шабдарбаева Д.М. (Семей)

Содержание

Оригинальные исследования

- Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Arbasova S.A., Uzbekova S.E., Saporov R.M., Arbasova M.M., Hoshi M.**
Morphometric indicators of the small intestine of irradiated rats
- Артюх С.В., Сухина Е.Н., Старенький В.П.**
Хрономодулированный подход к радиохимиотерапии местнораспространенного рака головы и шеи
- Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Мур М.А., Кабыкенов А.А., Сабеков Е.О., Раисов Д.Т.**
Эпидемиология рака предстательной железы в Семейском регионе Восточно-Казахстанской области
- Кондратюк А.И., Коврыга А.И.**
Дифференцированная тактика лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией, с учетом риска несостоятельности межкишечных анастомозов
- Муфасалов Р.К., Сабеков Р.Д., Жусупов С.М.**
Оптимизация тактики лечения при атеросклеротическом поражении бедренно-подколенного сегмента
- Сабеков Р.Д., Муфасалов Р.К., Жусупов С.М.**
Хирургическая тактика при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью
- Ибраева Ж.Б., Алдынгуров Д.К., Мысаев А.О., Сергазина Г.М., Кадирсизова Ш.Б.**
Распространенность соматоформных расстройств, тревоги и депрессии у иностранных студентов на примере медицинского университета

Обзор литературы

- Эфендиева Э.И., Месова А.М., Жунусов Е.Т.**
Роль устройств для фиксации повреждений таза на догоспитальном и госпитальном этапах неотложной медицинской помощи. Обзор литературы
- Мансурова Д.А.**
Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы.
- Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Остроумова Е., Белихина Т.И., Мулдагалиев Т.Ж., Апсаликов К.Н.**
Влияние психологических факторов на приверженность пациентов с артериальной гипертензией к лечению. Обзор литературы

Table Of Contents

Original articles

- 5-19 **Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Arbasova S.A., Uzbekova S.E., Saporov R.M., Arbasova M.M., Hoshi M.**
Morphometric indicators of the small intestine of irradiated rats
- 20-31 **Artiukh S.V., Sukhina O.M., Starenkiy V.P.**
Chronomodulated approach to chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer
- 32-44 **Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Moore M.A., Kabikenov A.A., Sabekov E.O., Raisov D.T.**
Epidemiology of prostate cancer in Semey region of East Kazakhstan region
- 45-59 **Kondratyuk A.I., Kovryga A.I.**
Differentiated tactics of treatment of colon cancer complicated by perforation, taking into account the risk of colon and enterocolic anastomoses dehiscence
- 60-73 **Mufassalov R.K., Sabekov R.D., Zhussupov S.M.**
Optimization of treatment tactics for atherosclerotic lesions in the femoropopliteal
- 74-87 **Sabekov R.D., Mufassalov R.K., Zhussupov S.M.**
Surgical tactics in critical lower limb ischemia in patients with chronic heart failure
- 88-98 **Ibrayeva Zh.B., Aldyngurov D.K., Myssayev A.O., Sergazina G.M., Kadirsizova Sh.B.**
The prevalence of somatoform disorders, anxiety and depression among foreign students on the example of the medical university

Reviews

- 99-110 **Efendiyeva E.I., Mesova A.M., Zhunusov Ye.T.**
The role of devices for fixation of pelvic injuries in the prehospital and hospital stages of emergency care. A literature review
- 111-126 **Mansurova J.A.**
Inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in acute coronary syndrome: efficiency and safety of application, evaluation methods. A literature review
- 127-138 **Dyusenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Ostroumova E., Muldagaliev T.Zh., Apsalikov K.N.**
The influence of psychological factors on adherence of patients with arterial hypertension to treatment. A literature review.

Received: 5 May 2018 / Accepted: 10 June 2018 / Published online: 30 June 2018

UDC 616.341–614.876–616–092.4+576.344

MORPHOMETRIC INDICATORS OF THE SMALL INTESTINE OF IRRADIATED RATS

Darkhan E. Uzbekov¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>**Dariya M. Shabdarbaeva**¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>**Nailya Zh. Chaizhunusova**², <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>**Kairat A. Almissaev**¹, <http://orcid.org/0000-0001-6650-4971>**Saltanat E. Uzbekova**³, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>**Ruslan M. Saporov**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3152-8759>**Madina M. Apbasova**⁴, <http://orcid.org/0000-0003-3215-1076>**Masaharu Hoshi**⁵, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>¹ Department of Pathological anatomy and Forensic medicine,² Department of Nutrition and Hygienic disciplines,³ Department of Anatomy and Histology,⁴ Department of Anesthesiology and Reanimatology,

Semey State Medical University, Semey, The Republic of Kazakhstan;

⁵ Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima, Japan

Abstract

Introduction. It's known that persons exposed to β - and γ -rays, together with a different of damaging effects, particular importance is also attached to the digestive system. The dominant role of neutron-activated radionuclide Manganese-56 (^{56}Mn) was noted in the treatises of scientists who studied the atomic bomb effects of Japanese cities, deserving the interest today.

The research purpose. Investigate and compare the morphometric indicators in the small intestine of rats exposed to low dose by β - and γ -rays.

Materials and methods. In experiment, male sex «Wistar» rats in amount of 90, weighting approximately 270–350 g. Three groups were identified: 1) ^{56}Mn which obtained by neutron activation of 100 mg MnO_2 powder using the «Baikal-1» atomic reactor with a neutrons fluence of 4×10^{14} n/cm²; 2) ^{60}Co γ -rays; 3) control group. Necropsy of the animals were on the 3rd, 14th and 60th days after irradiation, then the small intestine removed, after which it was fixed in 10% formalin. Tissues fragments embedded in paraffin, then sections are manufactured serial transverse 4 μm thickness, which were subsequently stained by hematoxylin and eosin (H&E). For stereoscopic changes, a microphotometric system with Avtandilov's ocular measuring grid was used. In each micropreparation, 20 fields with a total area of 181 points were counted. Statistical processing of the results was processed using licensed packages of application programs «SPSS 2.0». All quantitative variables are described using the mean (M), median (Me) and interquartile interval (IQR). In their comparison, depending on the factors studied, the Kruskal-Wallis criterion was used. The critical level of significance p in testing the statistical hypotheses in this study was taken to be 0,05.

Results. On the basis of the histological research methods characterizing the structural state of the small intestine of irradiated rats, pronounced histomorphological changes are both reactive and destructive in later terms. Structural rearrangement of the tissue composition of the examined organ which persists several weeks after the termination of the influence of ^{56}Mn , indicates a toxic and sensitizing effect of internal irradiation as compared to ^{60}Co effects. The most pronounced dystrophic, inflammatory and necrotic changes are observed in the late periods after irradiation of ^{56}Mn when studying histostructural processes occurring in the tissues of the studied animal organs after exposure to neutron-activated manganese dioxide and external irradiation identified by the totality of morphometrical indicators. The studied parameters of the small intestine have statistically significant

differences in the effect groups of the factors and the control group ($p < 0,001$). It was found that the greatest difference in thickness of the mucosa compared to the control group after exposure to ^{56}Mn by 6,3 mcm, whereas after ^{60}Co effect at 6,25 mcm. The greatest decrease in the enterocytes number of the intestinal villi is observed in the I-group at 17,39%, and in the II-group at 3,99%. After exposure to ^{60}Co , the leukocytes number compared to the control group is 4,76% higher, and after ^{56}Mn at 3,77%. The greatest deviations in the lymphocytes number are observed after γ -, and then β -irradiation.

Conclusion. Thus, ^{56}Mn effect on the small intestine of rats showed a high level of risk β -ray exposure, which is confirmed by the morphometric indicators.

Keywords: radioactive ^{56}Mn , gastrointestinal syndrome, intestinal cells, morphometry.

Резюме

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТОНКОЙ КИШКИ ОБЛУЧЕННЫХ КРЫС

Дархан Е. Узбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Дария М. Шабдарбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>

Найля Ж. Чайжунусова², <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Кайрат А. Альмисаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-6650-4971>

Салтанат Е. Узбекова³, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Руслан М. Сапоров¹, <http://orcid.org/0000-0003-3152-8759>

Мадина М. Апбасова⁴, <http://orcid.org/0000-0003-3215-1076>

Масахару Хоши⁵, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

¹ Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, ² Кафедра питания и гигиенических дисциплин, ³ Кафедра анатомии и гистологии, ⁴ Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан;

⁵ Научно-исследовательский институт радиационной биологии и медицины, г. Хиросима, Япония

Введение. Известно, что у лиц, подвергавшихся воздействию β - и γ -излучения наряду с различными повреждающими эффектами особое место отводится и пищеварительной системе. Доминирующая роль нейтронно-активированного радионуклида – Марганца-56 (^{56}Mn) отмечалась в трудах ученых, изучавших последствия атомной бомбардировки в японских городах и вызывает огромный интерес по сегодняшний день.

Цель исследования. Изучить и сравнить морфометрические показатели тонкой кишки крыс, подвергавшихся воздействию малых доз β - и γ -излучения.

Материалы и методы. В эксперименте использованы 90 крыс обоих полов линии «Вистар», массой 270–350 гр. Были выделены 3 группы: 1) ^{56}Mn , полученный путём нейтронной активации 100 мг порошка MnO_2 на атомном реакторе «Байкал-1» при флюенсе нейтронов 4×10^{14} н/см²; 2) ^{60}Co γ -излучение; 3) контрольная группа. Животных подвергали некропсии через 3, 14 и 60 дней после облучения, затем извлекали тонкий кишечник, после чего фиксировали его в 10% формалине. Фрагменты тканей заливали в парафин, затем изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 4 мкм, которые в дальнейшем окрашивали гематоксилином и эозином (H&E). Для стереоскопических изменений использовали микрофотометрическую систему с окулярной измерительной сеткой Автандилова. В каждом микропрепарате просчитывали 20 полей суммарной площадью 181 точка. Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензированных пакетов прикладных программ «SPSS 2.0». Все изучаемые количественные переменные показатели описаны при помощи средней (M), медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). При их сравнении в зависимости от изучаемых факторов был

использован критерий Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты. По совокупности гистологических методов исследования, характеризующих структурное состояние тканей тонкой кишки экспериментальных животных, выраженные гистоморфологические изменения в поздние сроки носят как реактивный, так и деструктивный характер. Структурная перестройка тканевого состава исследованного органа крыс, развивающаяся в ранние и поздние сроки после прекращения действия ^{56}Mn , указывает на токсическое и сенсибилизирующее действие внутреннего облучения по сравнению с эффектами ^{60}Co . При сравнении гистоструктурных процессов, возникающих в тканях тонкой кишки крыс после воздействия нейтронно-активированного диоксида марганца и внешнего облучения, наиболее выраженные дистрофические, воспалительные и некротические изменения отмечаются в поздние сроки после облучения ^{56}Mn , выявляемые по совокупности морфометрических показателей. Изучаемые параметры тонкой кишки имеют статистически значимые различия в группах воздействия факторов и контрольной группе ($p < 0,001$). Установлено, что наибольшая разница по толщине слизистой оболочки по сравнению с контрольной группой после воздействия ^{56}Mn отмечается на 6,3 мкм, тогда как после экспозиции ^{60}Co на 6,25 мкм. Наибольшее уменьшение количества энтероцитов в ворсинках кишечника отмечается в I-ой группе на 17,39%, а во II-ой на 3,99%. После воздействия ^{60}Co количество лейкоцитов по сравнению с контрольной группой превышает на 4,76%, а после ^{56}Mn на 3,77%. Наибольшие отклонения по количеству лимфоцитов отмечается после γ -, а затем β -облучения.

Выводы. Таким образом, воздействие ^{56}Mn на тонкую кишку крыс выявил высокий уровень риска облучения, что подтверждено морфометрическими показателями.

Ключевые слова: радиоактивный ^{56}Mn , желудочно-кишечный синдром, кишечные клетки, морфометрия.

Түйіндеме

СӘУЛЕЛЕНГЕН ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАР ЖІҢІШКЕ ІШЕГІНІҢ МОРФОМЕТРИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Дархан Е. Узбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-4399-460X>

Дария М. Шабдарбаева¹, <http://orcid.org/0000-0001-9463-1935>

Найля Ж. Чайжунусова², <http://orcid.org/0000-0002-6660-7118>

Кайрат А. Альмисаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-6650-4971>

Салтанат Е. Узбекова³, <http://orcid.org/0000-0001-9006-120X>

Руслан М. Сапоров¹, <http://orcid.org/0000-0003-3152-8759>

Мадина М. Апбасова⁴, <http://orcid.org/0000-0003-3215-1076>

Масахару Хоши⁵, <http://orcid.org/0000-0001-6978-0883>

¹ Патологиялық анатомия және сот медицина кафедрасы, ² Тағамтану және гигиеналық пәндер кафедрасы, ³ Анатомия және гистология кафедрасы,

⁴ Анестезиология және реаниматология кафедрасы, Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

⁵ Радиациялық биология және медицина ғылыми-зерттеу институты, Хиросима қ., Жапония

Кіріспе. β - мен γ -сәулелеу әсеріне душар болғандардың көптеген бүліндіргіш салдарымен қоса асқорыту жүйесіне да ерекше мән бөлінеді. Жапон қалаларындағы атомдық бомбалаудың салдарын зерттеген ғалымдардың еңбектеріндегі нейтронды-белсенді Марганец-56 (^{56}Mn) радионуклидінің басым рөлі заманауи жағдайда зор қызығушылық арттырады.

Зерттеу мақсаты. Шағын дозалы β - мен γ -сәулелеу әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың жіңішке ішегіндегі морфометриялық көрсеткіштерді анықтау және салыстыру.

Материалдар мен әдістер. Тәжірибе жүзінде «Вистар» тұқымды 270–350 гр салмағы бар аталық және аналық жынысты 90 егеуқұйрық пайдаланылған. 3 топқа іріктеу жүргізілді: 1) ^{56}Mn , яғни 100 мг MnO_2 ұнтағын «Байкал-1» атом реакторы арқылы 4×10^{14} н/см² нейтрон флюенсінде нейтрондық белсендіру жүзінде алынған элемент; 2) ^{60}Co γ -сәулелеу; 3) бақылау тобы. Жануарларға сәулелеуден кейін 3–ші, 14–ші және 60–шы тәуліктерде некропсия жүргізу барысында жіңішке ішегін алып, 10%–тік формалинде фиксацияладық. Тін фрагменттерін парафинге құйып, қалыңдығы 4 мкм көлденең сериялық кесінділер дайындап, әрі қарай гематоксилин мен эозинмен (H&E) боядық. Стереоскопиялық өзгерістер жүзінде Автандиловтың окулярлық өлшегіш тор сызығы бар микрофотометриялық жүйесі қолданылған. Әрбір микропрепаратта 181 нүктелі жиынтық көлемі жүзінде 20 алаңы есептелген. Зерттеу нәтижелерінің статистикалық өңдеуі «SPSS 2.0» қолданбалы бағдарламаның лицензияланған пакеттері көмегімен жүзеге асырылған. Бүкіл зерттелген сандық көрсеткіштердің статистикалық өңдеуі кезінде олар орташа көрсеткіш (M) және медиана (Me), сондай-ақ квантиль аралық интервал (IQR) жүзінде сипатталған. Зерттеуге алынған факторлардың әсерін салыстырмалы түрде бағалау барысында Краскел-Уоллистің H-өлшемі қолданылған. Нөлдік статистикалық гипотеза нақтылығының критикалық деңгейі 0,05-ке тең деп саналған.

Нәтижелер. Эксперименттік жануарлар жіңішке ішегінің құрылымдық жағдайын анықтайтын гистологиялық зерттеу әдістері кешеуілдеу мерзімі аясында туындаған айқын гистоморфологиялық өзгерістердің реактивті және деструкциялық сипатын көрсеткен. ^{56}Mn әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың зерттеуге алынған ағзасында қалыптасқан ерте және кешеуілдеу мерзімі аясындағы тіндік құрамының өзгеруі, негізінен ^{60}Co әсеріне қарағанда, ішкі иондаушы сәулелеудің анағұрлым улы және сенсублизациялаушы ықпалын білдіреді. Нейтронды-белсендірілген марганец диоксиді мен сыртқы иондаушы сәулелеудің егеуқұйрықтардың ішкі ағзаларына әсерін салыстырмалы түрде бағалау барысында, морфометриялық әдісті қолдану арқылы сәйкес сандық көрсеткіштер көмегімен кешеуілдеу мерзімі аясында басқа тәжірибелік топтардағы жануарлар ағзаларында аңғарылған патологиялық өзгерістермен салыстырғанда, айқын дистрофиялық, қабынулық пен некроздық үдерістердің ^{56}Mn әсерінен кейін жүзеге асатыны дәлелденген. Жіңішке ішектің зерттелген параметрлері әсер ету факторлар топтары мен бақылау топтары арасында статистика жүзінде мәнді екені аңғарылған ($p < 0,001$). Сілемейлі қабықшаның қалыңдығы бойынша анағұрлым айқын айырмашылық белгілері бақылау топтарына қарағанда, ^{56}Mn әсерінен кейін 6,3 мкм-ге, ал ^{60}Co экспозициясынан кейін 6,25 мкм-ге қалыңдағаны анықталған. Ішек бүрлеріндегі энтероциттер саны I-ші топта – 17,39%-ға, ал II-ші топта – 3,99%-ға азайғаны құпталған. ^{60}Co әсерінен кейін лейкоциттер саны бақылау тобымен салыстырғанда 4,76%-ға, ал ^{56}Mn әсерін алғандарда 3,77%-ға жоғарылағаны дәлелденген. Лимфоциттер саны бойынша анағұрлым айқын ауытқулар γ -, содан соң β -сәулелеуден кейін байқалған.

Қорытынды. Сонымен, егеуқұйрықтардың жіңішке ішігіне ^{56}Mn әсері морфометриялық көрсеткіштермен расталатын β -сәулелену қаупінің жоғары деңгейін көрсетті.

Негізгі сөздер: радиобелсенді ^{56}Mn , асқазан-ішек синдромы, ішек жасушалары, морфометрия.

Библиографическая ссылка:

Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Альмисаев К.А., Узбекова С.Е., Сапоров Р.М., Апбасова М.М., Хоши М. Морфометрические показатели тонкой кишки облученных крыс // Наука и Здравоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 5-19.

Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Almissaev K.A., Uzbekova S.E., Saparov R.M., Apbasova M.M., Hoshi M. Morphometric indicators of the small intestine of irradiated rats. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 5-19.

Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Альмисаев К.А., Узбекова С.Е., Сапоров Р.М., Апбасова М.М., Хоши М. Сәулеленген егеуқұйрықтар жіңішке ішегінің морфометриялық көрсеткіштері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 5-19.

Introduction

It's generally known that neutron-induced radioisotope such as ^{56}Mn was dominant element found after an atomic bomb explosion. Since ^{56}Mn and the other neutron-activated radioisotopes were present in dust after bombings, people have inhaled these radioactive materials and been internally exposed to ionizing radiation [23]. People who returned early to Hiroshima and Nagasaki after atomic bombing were reported to suffer from the symptoms of acute radiation effects [28]. Consequently, atomic bomb effects on health of survivors have been correlated with delayed β - and γ -rays [11]. The accidental high-dose radiation exposure induces a series of injury levels in multiple organs. Most of studies regarding the fast neutron effect have focused at intestinal changes [9, 31]. Thereby, increasing attention has been given to the radiation effect on the gastrointestinal (GI) tract due to concerns about exposure to radiation after an accident [24]. It's known that nuclear factor is pronounced in GI tract those that are exposed to the external environment, therefore one of outcomes of radiation effects is GI-syndrome [12], which characterized clinically by haemorrhage, endotoxemia, bacterial infection, anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea, loss of electrolytes and fluid, dehydration, systemic infection, septic shock and even death. In spite of the significant advances that have occurred in research on underlying mechanisms over the last two decades, the overall morphogenesis of the gastrointestinal syndrome still remains unclear. According to morphologists, these symptoms are probably due to a rapid modification of the intestinal motility and to the structural alteration of the intestinal mucosa [16, 21, 37]. Presently, particular interest is a peculiarity of histomorphological changes in the small intestine of persons exposed to ^{56}Mn and ^{60}Co , allowing in the future to work out the diagnostic criteria for assessing of internal and external radiation effect on the digestive system [6].

The objective of study

To identify and compare the morphometric indicators in the rats small intestine after exposure by single small dose by ^{56}Mn and ^{60}Co .

Materials and methods

For this study, it was purchased and raised in a specific-pathogen-free facility six-month-old sexes «Wistar» rats from Animal Laboratory of Karaganda State Medical University in an amount

of 90 with mean whole body weight 270–350 g. All animals were acclimatized for two weeks before initiation of experiments and kept under normal conditions and fed pellets concentrated diet. The rats were maintained at constant temperature ($22\pm 1^\circ\text{C}$) on 8 hour light–dark cycle. Then, animals were allocated into 3 groups. The first group of rats ($n=30$) were subjected to 0,2 Gy ^{56}Mn which was obtained by neutron activation of 100 mg of MnO_2 (Rare Metallic Co., Ltd., Japan) powder using the «Baikal–1» nuclear reactor with neutron flux 4×10^{14} n/cm². Activated powder with total activity of ^{56}Mn $2,75\times 10^8$ Bq was sprayed pneumatically over animals placed in the special box. The moment of exposition beginning of experimental animals by ^{56}Mn powder is 6 minute after finishing of neutron activation. Duration of exposition of rats to ^{56}Mn radioactive powder was 4,0 hour [2].

The second group of rats ($n=30$) were irradiated with a total dose of 2 Gy was performed at a dose rate of 2.6 Gy/min using ^{60}Co γ -ray by radiotherapy device «Teragam K–2 unit» (Czech Republic). After irradiation, rats were taken back to the animal facility and routinely cared. The experiment was followed our institution's guide for the care and use of laboratory animals. During the exposure, rats were placed in a specially engineered cage made of organic glass with individual compartments for each animal.

The third group consisted of control rats ($n=30$) which were placed on shelves in the same facility and shielded from the radiation. All animal procedures were approved by Ethical Committee of Semey Medical University, Kazakhstan (Protocol №5 dated 16.04.2014). The rats were housed in a moderate security barrier.

The rats were sacrificed on the 3rd, 14th and 60th day after irradiation and the small intestine was immediately surgically extracted for further histological and morphometric study. The small intestine sections were deparaffinized and dehydrated in graded 10% formalin solutions. Paraffin sections performed with 4 μm thickness. For routine pathology, sections were hydrated and stained by hematoxylin–eosin (H&E). The specimens were examined under a Leica DM 1000 microscope (Germany) and images were captured with a charge-coupled device camera. Qualitative histological assessment of intestinal injury was carried out to obtain an overall damage severity result.

For stereoscopic changes, a microphotometric system was used with Avtandilov's ocular measuring grid [1]. In the histological sections of the tissue of the small intestine, the thickness of the mucosa, the number and volume of enterocytes, the number of leukocytes and lymphocytes were analyzed. In each slide glasses, 20 fields with a total area of 181 points were counted. The studies were performed with $\times 10$ and $\times 40$ magnifications.

Statistical processing of the results was processed using licensed packages of application programs «SPSS 2.0». All quantitative variables are described using the mean (M), median (Me) and interquartile interval (IQR). In their comparison, depending on the factors studied, the Kruskal-Wallis criterion was used. The critical level of significance p in testing the statistical hypotheses in this study was taken to be 0,05 [18].

Results

In this study, we have performed experiment with ^{56}Mn -exposed Wistar rats. Although the radioactivity level received from ^{56}Mn was rather low, the observed biological effects were consistent in our experiment. That was previously reported the internal dose estimates in the gastrointestinal organs of rats exposed to ^{56}Mn [30]. According to dosimetry study the highest doses were fixed in the small intestine [3, 29]. To assess the health of rats after radiation, we

evaluated activity, posture, dehydration and pelage of the rats. Radiation induced a decrease in health score in all groups of irradiated animals.

Algorithm description of slide glasses of the small intestine included: presence of a layers in the intestinal wall; degree of vascular hyperemia; state of mucosa, submucosa, muscle membrane and serosa. Light microscopic examination of the intestinal mucosa of control rats showed a normal architecture of villi, crypts and enterocytes. Intestinal tissues were collected on the 3rd, 14th and 60th day post-radiation, time associated with complete crypt ablation in small intestine after radiation exposure. H&E sections of intestine revealed not damage in control groups. However, in segment radiated rats, partial loss of crypts were observed exclusively within the targeted segment, while the rest of the intestine was unaffected.

The study of slide glasses of the small intestine in rats on the 3rd day after ^{56}Mn effect shown presence the severe degenerative changes of glands, mild accumulations of leukocytes in the stroma and uneven hyperemia of the stromal capillaries (Fig. 1–B). In rats that exposed to ^{60}Co was found focal accumulations in the glandular lumen the cellular elements, preferably desquamated epithelial cells and reactive nature cells (Fig. 1–C) in compared with control rats (Fig. 1–A).

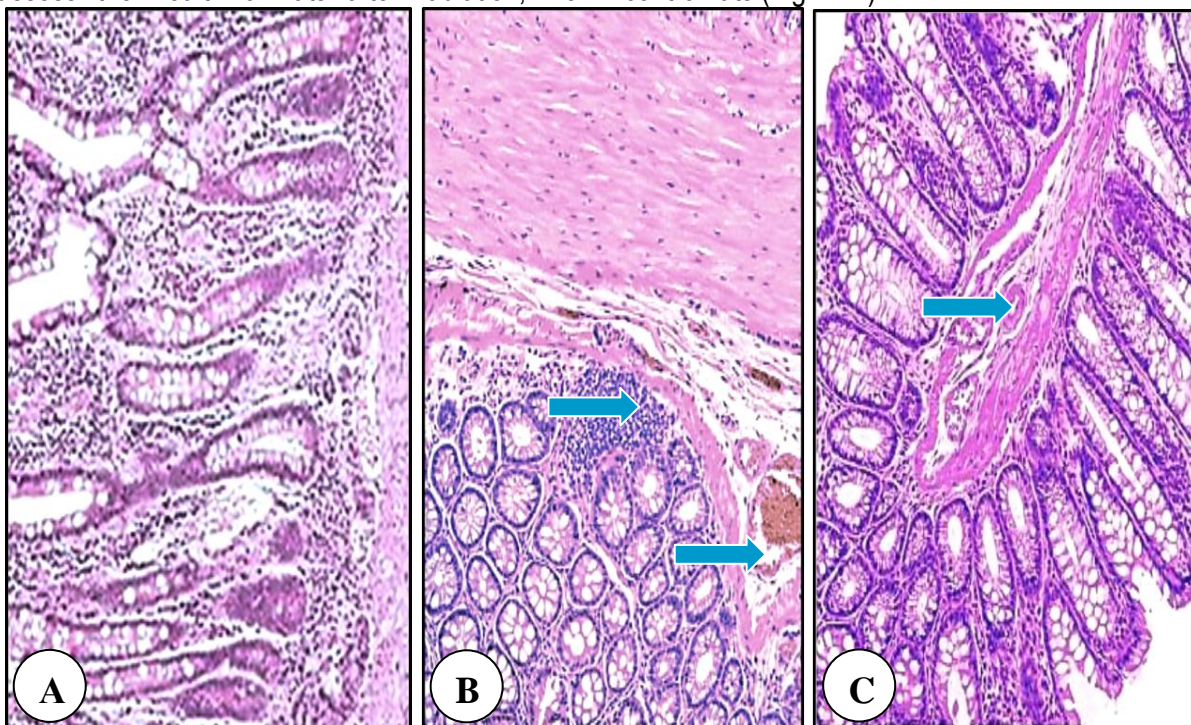


Fig. 1. Photomicrograph of rat small intestine on the 3rd day after exposure. Control (A), ^{56}Mn (B) and ^{60}Co (C); H&E staining, original magnification $\times 10$.

The results of changes in the small intestine under the influence of the studied factors on the 3rd day are presented in Table 1. As can be seen, the thickness of the mucosa is not statistically different when exposed to ionizing radiation. The number of enterocytes in the villus of the intestine

compared with the control group, it's the highest when ⁵⁶Mn irradiation and more than the parameters of the control group by 3,31%. When exposed to ⁶⁰Co, an increase of 1,48% is noted in comparison with the control group ($p < 0,001$).

Table 1.

Morphometric indicators of the small intestine of experimental animals on the 3rd day.

Morphometric indicators	⁵⁶ Mn			⁶⁰ Co			Control			Kruskal-Wallis test	p value
	M	Me	IQR	M	Me	IQR	M	Me	IQR		
Thickness of the mucosa, mcm	36,16	35,92	2,96	35,56	35,32	3,02	35,02	35,36	2,52	H=2,802	0,422
Enterocytes number, %	76,42	76,54	1,98	74,58	74,54	1,72	73,10	73,22	0,88	H=31,106	<0,001
Enterocytes volume, mcm ²	138,28	138,22	1,56	137,02	136,56	2,52	134,86	134,88	2,62	H=25,244	<0,001
Leukocytes number, %	20,46	20,28	1,46	19,96	20,06	1,72	11,28	11,26	2,04	H=47,258	<0,001
Lymphocytes number, %	24,06	24,22	1,4	24,14	24,28	1,58	25,02	24,88	1,16	H=27,688	<0,001

There were similar situation for leukocytes: irradiation by ⁵⁶Mn the number of leukocytes exceeds the control group by 9,14%; when exposed to ⁶⁰Co an increase of 8,67% that observed compared with the control group ($p < 0,001$).

The number of enterocytes were the highest with irradiation of ⁵⁶Mn and ⁶⁰Co by 3,42% and 2,17%, respectively in comparison with the control group ($p < 0,001$).

Changes of the number of lymphocytes depended on the studied factor. When exposure by ⁵⁶Mn and ⁶⁰Co the number of lymphocytes have decreased by 0,95% and 0,88%, respectively, relative to the control group ($p < 0,001$).

Microscopic picture of animals on the 14th day after ⁵⁶Mn exposure provided on figure 2, where we drew attention to the presence of gaps semi-collapsing glands with degeneration, as well as optically empty vacuoles in the glands. Mild cluster of cellular elements, predominantly leukocytes. Considerable importance should be given to presence in the lumen of the individual glands accumulation of lymphocytes, modified leukocytes, mainly neutrophils. Histological studies of ⁶⁰Co-exposed rats revealed radiation-induced prominent degeneration. Moreover, we are registered the inflammatory response manifested by moderate of macrophages and lymphocytes infiltration in the stroma of the mucous and in lumen of some glands.

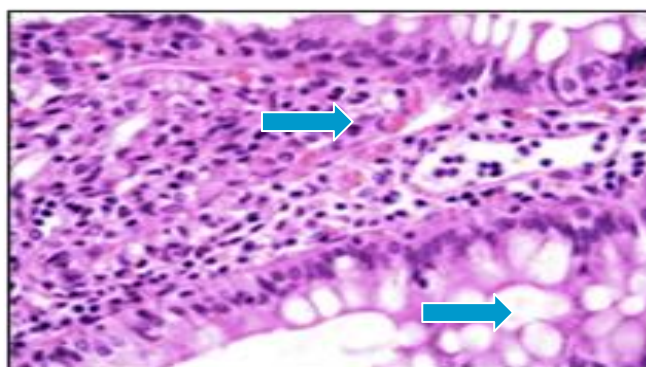


Fig. 2. Photomicrograph of the small intestine in ⁵⁶Mn-exposed rat on the 14th day. H&E staining, original magnification ×40.

The parameters of the small intestine on the 14th day after irradiation are presented in Table 2, from which it's evident that the numbers of enterocytes in the villus of the intestine became statistically insignificant on the 14th day between the groups. The thickness of the mucous membrane is different when exposed to various factors. It's the largest in comparison with the

control group after irradiation by ⁵⁶Mn by 5,97 mcm, whereas after exposure to ⁶⁰Co more than the control group at 5,36 mcm. The trend in the number of enterocytes and on the 14th day coincide with the indicators of the 3rd day. Also, the greatest differences were noted after exposure to ⁵⁶Mn.

Table 2.

Morphometric indicators of the small intestine of experimental animals on the 14th day.

Morphometric indicators	⁵⁶ Mn			⁶⁰ Co			Control			Kruskal-Wallis test	p value
	M	Me	IQR	M	Me	IQR	M	Me	IQR		
Thickness of the mucosa, mcm	40,06	40,44	2,34	39,44	39,56	2,24	34,08	34,02	1,22	H=45,018	<0,001
Enterocytes number, %	73,08	73,82	3,98	73,58	73,58	1,96	73,30	73,42	2,24	H=0,4958	0,920
Enterocytes volume, mcm ²	141,24	140,84	2,42	139,94	140,48	1,62	134,11	134,38	2,18	H=36,146	<0,001
Leukocytes number, %	20,84	20,48	1,54	20,02	20,28	1,36	13,10	13,34	2,52	H=42,862	<0,001
Lymphocytes number, %	27,48	28,46	5,42	27,54	28,44	5,73	25,31	24,36	3,74	H=20,322	<0,001

The same situation was specially for the leukocytes. Their number in absolute values is lower than on the 3rd day, but the trend persists: the highest number after exposure to ⁵⁶Mn and ⁶⁰Co was 7,74% and 6,93%, respectively ($p < 0,001$). The trend of the number of lymphocytes persists and on the 14th day after irradiation. However, in comparison with the 3rd and 14th day, the amount increases after all irradiation methods and exceeds the control group values when exposed to ⁵⁶Mn by 2,17% and after ⁶⁰Co by 2,24% ($p < 0,001$).

Figure 3 shows that β -radiation effect induces on the 60th day moderate severe degenerative changes of the mucosa and submucosa. The sections are represented mainly by edematous

stroma. Epithelial glands exposed to collapse, in the lumen observed mild accumulations of cellular elements with a predominance the neutrophils. The glands are shrouded by optical empty vacuoles. Mostly celebrated the formation of necrotic foci. In contrast to the internal β - and external γ -radiation, inhalation of nonactivated manganese in rats intestine after 2 month contributes to the appearance narrowing and swollen glands, epithelial desquamation of some glands. Regarding experimental animals exposed to γ -radiation it should be noted the presence of marked degenerative and necrobiotic changes of surface mucous layer and uneven hyperemia of vessels. Here and there observed the foci of necrosis and reactive changes in the mucosa.

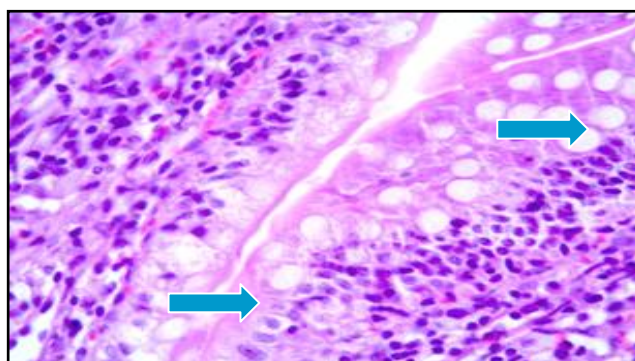


Fig. 3. Light microscopy of ⁵⁶Mn-induced rat small intestine on the 60th day after exposure; H&E staining, original magnification $\times 40$.

The above data are consistent with our study results the small intestine in both ⁵⁶Mn- and ⁶⁰Co-exposed rats showed a similar changes. Nevertheless, according to results of histologic examination most pronounced changes were observed in the small intestine of rats from ⁵⁶Mn group, indicating that neutron radiation has a significant biologic effect on examined organ [32].

The parameters of the rat's small intestine after 60 days are presented in Table 3. As can be seen, all the studied parameters of the small

intestine have statistically significant differences in the effect groups of the factors and the control group (p<0,001). The thickness of the mucosa continues to increase in comparison with 3 and 14 days. As before, the largest thickness difference with the control group after exposure to ⁵⁶Mn was 6,3 mcm, then after exposure to ⁶⁰Co at 6,25 mcm. The number of enterocytes in the intestinal villi continues to decrease in comparison with the control group. The greatest decrease is noted in the ⁵⁶Mn exposure group at 17,39% and after exposure to ⁶⁰Co by 3,99%.

Table 3.

Morphometric indicators of the small intestine of experimental animals on the 60th day.

Morphometric indicators	⁵⁶ Mn			⁶⁰ Co			Control			Kruskal-Wallis test	p value
	M	Me	IQR	M	Me	IQR	M	Me	IQR		
Thickness of the mucosa, mcm	40,56	40,22	1,38	40,52	40,22	1,64	34,26	34,48	1,6	H=36,348	<0,001
Enterocytes number, %	56,86	55,28	8,2	70,26	70,56	1,28	74,24	73,98	1,04	H=48,328	<0,001
Enterocytes volume, mcm ²	138,34	138,64	4,86	138,02	137,78	3,34	133,78	133,34	1,4	H=29,392	<0,001
Leukocytes number, %	16,52	17,48	5,24	17,54	17,94	1,26	12,74	12,12	3,82	H=27,894	<0,001
Lymphocytes number, %	30,14	29,98	1,06	29,68	29,82	2,06	24,32	24,22	1,4	H=50,022	<0,001

The number of leukocytes gradually decreases and reaches the lowest values on the 60th day in comparison with acute and subacute effects. After exposure to ⁶⁰Co, its excess of the control group remains 4,76%, after ⁵⁶Mn was 3,77%. The number of lymphocytes continues to increase by 60 days. As well as on the 3rd and 14th days, the greatest deviations in comparison with the control group were observed after exposure to ⁵⁶Mn and ⁶⁰Co.

The summary table of the ⁵⁶Mn effect on the parameters of the small intestine is presented in Table 4. As can be seen from this table, the thickness of the mucosa in the dynamics increases, the number of enterocytes in the villi of the intestine decreases, the enterocyte klemmi practically does not change, the number of leukocytes increases up to 14 days, then are decreasing. The number of lymphocytes in the dynamics is studied increases.

Table 4.

Morphometric indicators on different days in the ⁵⁶Mn-induced rat small intestine.

Morphometric indicators	3 rd day			14 th day			60 th day			Kruskal-Wallis test	p value
	M	Me	IQR	M	Me	IQR	M	Me	IQR		
Thickness of the mucosa, mcm	36,16	35,94	2,96	40,06	40,44	2,34	40,56	40,22	1,38	H=28,462	<0,001
Enterocytes number, %	76,42	76,54	1,98	73,08	73,82	3,98	56,86	55,28	8,2	H=35,854	<0,001
Enterocytes volume, mcm ²	138,28	138,22	1,56	141,24	140,82	2,4	138,34	138,64	4,86	H=16,732	<0,001
Leukocytes number, %	20,44	20,28	1,46	20,84	20,48	1,54	16,52	17,48	5,24	H=24,186	<0,001
Lymphocytes number, %	24,06	24,22	1,22	27,48	28,47	5,42	30,14	29,98	1,06	H=25,352	<0,001

The conducted research confirms the assumption that the controlled effect factor has a high degree of influence on all the resulting signs of morphometry. This suggests that a single exposure to small dose ^{56}Mn and ^{60}Co has a direct damaging effect to the small intestine of Wistar rats at a later date. A damaging mechanism acting of the small intestinal tissue can be the hyperactivation of lipoperoxidation under the influence of neutron-activated manganese dioxide capable of damaging the gastrointestinal tract organs. Another controlled exposure factor is external irradiation of rats which had the least pronounced effect on the parameters of the small intestine in comparison with internal irradiation. The revealed indicators of the degree of influence of the controlled factor demonstrates that the effect of this factor doesn't affect the most significant indicators of morphometry but affect the most dynamic indicators of morphometry.

Discussion

In this study, we have shown the sequence of histomorphologic changes in the rat small intestine from early to late stage after a single influence of ^{56}Mn and ^{60}Co at small dose, which were the initiators of radiation-induced intestinal injury (RIII). Results of morphologic studies have shown that structural changes in the small intestine observed in irradiated rats little differed from the previously published results using different radiation models.

In segment-radiated rats, the radiated intestinal segment was still identifiable by H&E staining at 14th day post-radiation and didn't exhibit complete normalization of architecture of the mucosa and bowel wall as compared with non-irradiated tissue adjacent to the radiated segment. Histological analysis showed that radiation could induce epithelial degeneration, that's characterized by the loss of intestinal structural integrity, on the 14th day post-radiation. A complete understanding of the mechanisms driving epithelial regeneration and repair, as well as the complications due to exposure of the small intestine to ^{56}Mn would benefit from the ability to study later phases of regeneration involving intestinal epithelial hyperplasia and hyper-proliferation and ideally, times associated with complete normalization of the intestinal epithelial architecture.

It's known that mechanisms of injury in normal tissues after irradiation include progenitor cell depletion, microvascular injury, inflammation and cell death [8]. The major pathological change caused by RIII is architectural disorganization including inflammatory cell infiltration, villitis, desquamation and necrosis [22]. Several evidences suggest that radiation-induced dysfunctions and either changes in subcellular, cellular, histological structure of the small intestine are mediated by concerted and interrelated changes of a plethora of various extracellular mediators and their intracellular messengers [37]. Data morphologic findings were consistent with radiation enteritis. Morphological damages of radiation-induced enteritis were known as architectural changes of intestinal mucosa such as villus shortening by cell death. The acute microscopic changes of intestine by irradiation were consisted of structural changes in the villus-crypt architecture and epithelial transformations [12, 19].

Whole-body radiation can cause severe damage to the digestive system causing inflammatory processes and immediate cell death. Radiation causes inflammation and dysregulation of immune homeostasis. These histomorphologic changes in examined organ of rats exposed to β - and γ -radiation make it possible to develop diagnostic criteria for assessing of radiation effect on the small intestine depending on cumulative dose [33].

Presently, great importance is attached to the role of Mn inducing cell death [26]. Experimentally confirmed that a certain percentage of Mn enters to organism through absorption in the gastrointestinal tract. If Mn not absorbed in the stomach, it's rapidly absorbed in the small intestine. Thus, in the literature we have examined the papers revealed regarding ability of Mn to cause histomorphologic changes in the small intestine of animals [20]. Evidence obtained using genetic modification technology has convincingly shown that intestinal stem cells are columnar cells at the crypt base intermingling with Paneth cells. The molecular determinants of intestinal radiosensitivity and gastrointestinal syndrome are not well understood. Some believe that damage to stem cells plays a critical role in this process [25]. Ionizing radiation leads to the exhaustion of the stem cells pool, increases the load on the differentiated cells [22].

Few studies have focused on a biopolymer whose manipulation significantly regulates gastrointestinal syndrome via securing stem cell zones and the integrity of intestinal epithelium [27].

Cell death after radiation should be noted that damaged cells are eliminated by the adjacent epithelial cells, endothelial, fibroblasts, macrophages [13, 17, 35]. The acute morphological changes of intestine by irradiation were consisted of structural changes in the villus-crypt architecture and epithelial transformations associated with radiation-induced degeneration [12, 36]. Most authors believe that cell death resulting from toxicity of Mn is combination with cessation of ATP synthesis due to mitochondrial damage [29]. Dysfunction or death of intestinal epithelial cells caused by degeneration after radiation influence is considered as dangerous component in the pathogenesis of gastrointestinal syndrome [14]. The initiation and progression of radiation-induced intestine injury can be caused by disorder of metabolic processes and molecular mechanisms which form an compounded response [4–7, 10, 15, 34].

Summing up, the most pronounced typical pathological processes are observed in the late periods after irradiation of ^{56}Mn then studying histostructural processes occurring in the tissues of the studied animal organs after exposure to neutron-activated manganese dioxide and external irradiation identified by the totality of morphometrical indicators.

Conclusion

The most prominent histologic picture characterized by presence the signs of inflammation and degeneration on the 3rd and 14th day, in particular, in rats exposed to ^{56}Mn compared to rats from ^{60}Co groups. Our research results and their comparison with literature data leads to the conclusion that majority of experimental animals exposed to β - and γ -radiation more pronounced changes were observed on the 60th day after exposure consisting the appearance of chronic inflammation, signs of degeneration and necrotic foci. Consequently, like ^{60}Co , ^{56}Mn also promotes activation of inflammatory processes and stimulation of immune responses manifested by cellular infiltration.

Although whole-body radiation doses from ^{56}Mn was relatively low internal doses were noted

in the small intestine, in addition to significant pathological changes that more severe and prolonged than ^{60}Co γ -irradiation effects. These data may indicate the potential for a high risk of internal exposure to ^{56}Mn which would have existed in airborne dust after atomic bomb explosions in Hiroshima and Nagasaki.

Thus, our data obtained from in vivo experiments provide strong evidence that β -radiation causes formation of morphologic features which typically for radiation enteritis that's a form of small intestinal injury depending on radiation type.

Interest conflict:

All authors declare that partial results of this experiment were described in the paper «Comparative characteristics of histomorphologic changes in the small intestine of rats exposed to gamma- and neutron radiation» from «European Journal of Natural History». 2017. №4. P. 38-42.

Authors contributions:

Uzbekov D. – the practical implementation of all phases of the experiment;

Shabdarbaeva D. – histological analysis and interpretation of morphometric data;

Chaizhunusova N. – administrative, technical and material support;

Almisaev K. – the practical implementation of histological staining;

Uzbekova S. – statistical analysis;

Saporov R. – the practical implementation of rats necropsy;

Apbasova M. – collection of literature review;

Hoshi M. – development of methodology.

The study was conducted according to the scientific project: «Long-term effects of internal exposure at different levels of the body: a multicenter experimental study using a nuclear reactor».

Funding for the project was carried out by Semey State Medical University.

Литература:

1. *Автандилов Г.Г.* Основы количественной патологической анатомии / Г.Г. Автандилов. М.: Медицина, 2002. 240 с.

2. *Рахымбеков Т.К., Хоши М., Степаненко В.Ф., Жумадилов К.Ш., Чайжунусова Н.Ж. и др.* Радиационно-биологический эксперимент на комплексе исследовательских реакторов «Байкал-1» // Человек. Энергия. Атом. 2015. № 2 (24). С. 43–45.

3. Степаненко В.Ф., Рахымбеков Т.К., Каприн А.Д., Иванов С.А., Отани К. и др. Облучение экспериментальных животных активированной нейтронами радиоактивной пылью: разработка и реализация метода – первые результаты международного многоцентрового исследования // Радиация и риск. 2016. Т. 25, № 4. С. 112–125.
4. Узбеков Д.Е., Ильдербаев О.З., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Узбекова С.Е. ^{60}Co эсеріне ұшыраған егеуқұйрықтардың әр түрлі жастағы ұрпағының жіңішке ішек лимфа түйіндеріндегі энергия алмасу үрдісінің салыстырмалы сипаттамасы // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 72–81.
5. Узбеков Д.Е., Ильдербаев О.З., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Узбекова С.Е. и др. Состояние обменных процессов в органах потомков крыс, подвергнутых воздействию γ -излучения // Наука и Здравоохранение. 2016. № 3. С. 79–82.
6. Узбеков Д.Е., Кайрханова Ы.О., Hoshi M., Чайжунусова Н.Ж., Шабдарбаева Д.М. и др. Влияние радиационного излучения на иммунную систему // Международный журнал прикладных наук и фундаментальных исследований. 2016, № 8 (4). С. 538–541.
7. Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М., Саякенов Н.Б., Узбекова С.Е., Албасова С.А. Сәулелендірілген егеуқұйрықтардың І-ші ұрпағының иммундық қабілетті ағзаларындағы алмасу үрдістерінің жағдайы // Наука и Здравоохранение. 2014. № 6. С. 38–41.
8. Andreyev H.J., Benton B.E., Lalji A., Norton C., Mohammed K. et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 2084–2092.
9. Berbee M., Hauer-Jensen M. Novel drugs to ameliorate gastrointestinal normal tissue radiation toxicity in clinical practice: what is emerging from the laboratory? // Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2012. Vol. 6, N 1. P. 54–59.
10. Chen H., Min X.H., Wang Q.Y., Leung F.W., Shi L. et al. Pre-activation of mesenchymal stem cells with TNF- α , IL-1 β and nitric oxide enhances its paracrine effects on radiation-induced intestinal injury // Sci. Rep. 2015. N 5. 8718 p.
11. Cullings H.M., Fijita S., Funamoto S. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status // Radiat. Res. 2006. Vol. 166, N 1. P. 219–254.
12. Driak D., Osterreicher J., Vavrova J., Rehakova Z., Vilasova Z. Morphological changes of rat jejunum after whole body gamma-irradiation and their impact in biodosimetry // Physiol. Res. 2008. Vol. 57. P. 475–479.
13. Eriksson D., Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms // Tumor Biology. 2010. Vol. 31. P. 363–372.
14. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W., Hieber K., Pessu R.L. et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice // J. Radiat. Res. 2012. Vol. 53, N 4. P. 526–536.
15. Hauer-Jensen M., Denham J.W., Andreyev H.J. Radiation enteropathy – pathogenesis, treatment and prevention // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 11. P. 470–479.
16. Hua G., Thin T.H., Feldman R., Haimovitz-Friedman A., Clevers H. et al. Crypt base columnar stem cells in small intestines of mice are radioresistant // Gastroenterology. 2012. Vol. 143. P. 1266–1276.
17. Janssen W.J., Henson P.M. Cellular regulation of the inflammatory response // Toxicol. Pathol. 2012. Vol. 40. N 2. P. 166–173.
18. Kruskal W.H., Wallis W.A. Use of ranks in one-criterion variance analysis // Journal of the American Statistical Association. 1952. Vol. 47, N260. P. 583–621.
19. Liu Z., Tian H., Jiang J., Yang Y., Tan S. et al. β -Arrestin-2 modulates radiation-induced intestinal crypt progenitor/stem cell injury // Cell Death and Differentiation. 2016. Vol. 23, N 9. P. 1529–1541.
20. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease // Toxicology Review. 2005. Vol. 24, N 4. P. 237–257.
21. Metcalfe C., Kljavin N.M., Ybarra R., de Sauvage F.J. Stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration // Cell Stem Cell. 2014. Vol. 14, N 2. P. 149–159.
22. Onal C., Kayaselcuk F., Topkan E., Yavuz M., Bacanlı D. et al. Protective effects of melatonin and octreotide against radiation-induced intestinal injury // Dig. Dis. Sci. – 2011. – Vol. 56, N 2. – P. 359–367.

23. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima // *Health Physics*. 2014. Vol. 107, N 1. 44 p.

24. Qi Z., Chen Y.G. Regulation of intestinal stem cell fate specification // *Science China Life Sciences*. 2015. Vol. 58, N 6. P. 570–578.

25. Qiu W., Carson–Walter E.B., Liu H., Epperly M., Greenberger J.S. et al. PUMA regulates intestinal progenitor cell radiosensitivity and gastrointestinal syndrome // *Cell Stem Cell*. 2008. Vol. 2, N 6. P. 576–583.

26. Roth J.A. Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination // *Biol. Res*. 2006. Vol. 39, N 1. P. 45–57.

27. Rentea R.M., Lam V., Biesterveld B., Fredrich K.M., Callison J. et al. Radiation-induced changes in intestinal and tissue-nonspecific alkaline phosphatase: implications for recovery after radiation therapy // *The American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 212, N 4. P. 602–608.

28. Sasaki M.S., Endo S., Hoshi M., Nomura T. Neutron relative biological effectiveness in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors: a critical review // *J. Radiat. Res*. 2016. Vol. 57, N 6. P. 583–595.

29. Shichijo K., Fujimoto N., Uzbekov D., Kairkhanova Y., Saimova A. et al. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 2: pathological effects // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017. Vol. 56, N 1. P. 55–61.

30. Stepanenko V., Rakhypbekov T., Otani K., Endo S., Satoh K. et al. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats: part 1: dosimetry // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017. Vol. 56, N 1. P. 47–54.

31. Uozaki H., Fukayama M., Nakagawa K., Ishikawa T., Misawa S. et al. The pathology of multi-organ involvement: two autopsy cases from the Tokai-mura criticality accident // *Br. J. Radiol. Suppl*. 2005. Vol. 27. P. 13–16.

32. Uzbekov D., Hoshi M., Shichijo K., Chaizhunosova N., Shabdarbaeva D., et al. Comparative characteristics of histomorphologic changes in the small intestine of rats exposed to gamma- and neutron radiation. Materials of International scientific and practical conference

«Diagnosis, therapy, prevention of socially significant diseases in humans» (4–10 March, 2017, Dubai, UAE) // *European Journal of Natural History*. 2017. – N 4. – P. 38–42

33. Uzbekov D.E., Hoshi M., Shichijo K., Chaizhunosova N.Zh., Shabdarbaeva D.M. et al. Radiation effects on morphofunctional state of the gastrointestinal tract (Literature review) // *Вестник КазНМУ*. 2017. N 2. P. 74–79.

34. Uzbekov D.E., Ilderbayev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. et al. Comparative characteristics of lipid peroxidation in small intestine at progeny irradiated rats // *Вестник КазНМУ*. 2016. N 3. P. 148–152.

35. Uzbekov D.E., Shichijo K., Fujimoto N., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B. et al. Radiation-induced apoptosis in the small intestine of rats // *Science & Healthcare*. 2017. N 3. P. 32–44.

36. Wei L., Leibowitz B.J., Wang X., Epperly M., Greenberger J. et al. Inhibition of CDK4/6 protects against radiation-induced intestinal injury in mice // *Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, N 11. P. 4076–4087.

37. Zhu Y., Zhou J., Tao G. Molecular aspects of chronic radiation enteritis // *Clinical and Investigative Medicine*. 2011. Vol. 34, N 3. P. 119–124.

References:

1. Avtandilov G.G. Osnovy kolichestvennoi patologicheskoi anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy] / G.G. Avtandilov. M.: *Meditsina*, 2002. 240 s. [in Russian]

2. Rakhypbekov T.K., Hoshi M., Stepanenko V.F., Zhumadilov K.Sh., Chaizhunosova N.Zh. i dr. Radiatsionno-biologicheskii eksperiment na komplekse issledovatel'skikh reaktorov «Baikal-1» [Radiation-chemical experiment on complex of research reactors «Baikal-1»]. *Chelovek. Energiya. Atom* [Human. Energy. Atom]. 2015. N 2 (24). pp. 43–45. [in Russian]

3. Stepanenko V.F., Rakhypbekov T.K., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Otani K. i dr. Obluchenie eksperimental'nykh zhivotnykh aktivirovannoi neitronami radioaktivnoi pyl'yu: razrabotka i realizatsiya metoda – pervye rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo issledovaniya [Irradiation of laboratory animals by

neutron activated dust: development and application of the method – first results of international multicenter study]. *Radiatsiya i risk* [Radiation and risk]. 2016. Vol. 25, N 4. pp. 112–125. [in Russian]

4. Uzbekov D.E., Il'derbaev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. Sravnitel'naya kharakteristika energeticheskogo obmena v limfouzлах tonkogo kishechnika potomkov krys razlichnogo vozrasta, podvergnutykh vozdeistviyu ^{60}Co [Comparative characteristics of energy metabolism in lymph nodes of small intestine of descendants of rats of different age exposed to ^{60}Co]. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015. N 2. pp. 72–81. [in Kazakh]

5. Uzbekov D.E., Il'derbaev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. i dr. Sostoyanie obmennykh protsessov v organakh potomkov krys, podvergnutykh vozdeistviyu γ -izlucheniya [State of metabolic processes in organs of rats progeny exposed to γ -radiation]. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2016. N 3. pp. 79–82. [in Russian]

6. Uzbekov D.E., Kairkhanova Y.O., Hoshi M., Chaizhunosova N.Zh., Shabdarbaeva D.M. i dr. Vliyanie radiatsionnogo izlucheniya na immunnuyu sistemu [Influence of radiation on the immune system]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh nauk i fundamental'nykh issledovanij* [International journal of applied and fundamental research]. 2016. N 8 (4). pp. 538–541. [in Russian]

7. Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E., Ablasova S.A. Sostoyanie obmennykh protsessov v immunokompetentnykh organakh u 1-go pokoleniya potomkov obluchennykh krys [State of metabolic processes in immunocompetency organs at 1-st generation of descendants of rats exposed to radiation]. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2014. N 6. pp. 38–41. [in Kazakh]

8. Andreyev H.J., Benton B.E., Lalji A., Norton C., Mohammed K. et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013. Vol. 382. pp. 2084–2092.

9. Berbee M., Hauer-Jensen M. Novel drugs to ameliorate gastrointestinal normal tissue radiation toxicity in clinical practice: what is emerging from

the laboratory? *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2012. Vol. 6, N 1. pp. 54–59.

10. Chen H., Min X.H., Wang Q.Y., Leung F.W., Shi L. et al. Pre-activation of mesenchymal stem cells with TNF- α , IL-1 β and nitric oxide enhances its paracrine effects on radiation-induced intestinal injury. *Sci. Rep.* 2015. N 5. 8718 p.

11. Cullings H.M., Fijita S., Funamoto S. Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat. Res.* 2006. Vol. 166, N 1. pp. 219–254.

12. Driak D., Osterreicher J., Vavrova J., Rehakova Z., Vilasova Z. Morphological changes of rat jejunum after whole body gamma-irradiation and their impact in biodosimetry. *Physiol. Res.* 2008. Vol. 57. pp. 475–479.

13. Eriksson D., Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. *Tumor Biology*. 2010. Vol. 31. pp. 363–372.

14. Ghosh S.P., Kulkarni S., Perkins M.W., Hieber K., Pessu R.L. et al. Amelioration of radiation-induced hematopoietic and gastrointestinal damage by Ex-RAD(R) in mice. *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53, N 4. pp. 526–536.

15. Hauer-Jensen M., Denham J.W., Andreyev H.J. Radiation enteropathy-pathogenesis, treatment and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 11. pp. 470–479.

16. Hua G., Thin T.H., Feldman R., Haimovitz-Friedman A., Clevers H. et al. Crypt base columnar stem cells in small intestines of mice are radioresistant. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. pp. 1266–1276.

17. Janssen W.J., Henson P.M. Cellular regulation of the inflammatory response. *Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 40. N 2. pp. 166–173.

18. Kruskal W.H., Wallis W.A. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*. 1952. Vol. 47, N 260. pp. 583–621.

19. Liu Z., Tian H., Jiang J., Yang Y., Tan S. et al. β -Arrestin-2 modulates radiation-induced intestinal crypt progenitor/stem cell injury. *Cell Death and Differentiation*. 2016. Vol. 23, N 9. pp. 1529–1541.

20. McMillan G. Is electric arc welding linked to manganism or Parkinson's disease. *Toxicology Review*. 2005. Vol. 24, N 4. pp. 237–257.

21. Metcalfe C., Kljavin N.M., Ybarra R., de Sauvage F.J. Stem cells are indispensable for

radiation-induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 14, N 2. pp. 149–159.

22. Onal C., Kayaselcuk F., Topkan E., Yavuz M., Bacanli D. et al. Protective effects of melatonin and octreotide against radiation-induced intestinal injury. *Dig. Dis. Sci.* 2011. Vol. 56, N 2. pp. 359–367.

23. Orlov M., Stepanenko V.F., Belukha I.G., Ohtaki M., Hoshi M. Calculation of contact beta-particle exposure of biological tissue from the residual radionuclides in Hiroshima. *Health Physics*. 2014. Vol. 107, N 1. 44 p.

24. Qi Z., Chen Y.G. Regulation of intestinal stem cell fate specification. *Science China Life Sciences*. 2015. Vol. 58, N 6. pp. 570–578.

25. Qiu W., Carson-Walter E.B., Liu H., Epperly M., Greenberger J.S. et al. PUMA regulates intestinal progenitor cell radiosensitivity and gastrointestinal syndrome. *Cell Stem Cell*. 2008. Vol. 2, N 6. pp. 576–583.

26. Roth J.A. Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biol. Res.* 2006. Vol. 39, N 1. pp. 45–57.

27. Rentea R.M., Lam V., Biesterveld B., Fredrich K.M., Callison J. et al. Radiation-induced changes in intestinal and tissue-nonspecific alkaline phosphatase: implications for recovery after radiation therapy. *The American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 212, N 4. P. 602–608.

28. Sasaki M.S., Endo S., Hoshi M., Nomura T. Neutron relative biological effectiveness in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors: a critical review. *J. Radiat. Res.* 2016. Vol. 57, N 6. pp. 583–595.

29. Shichijo K., Fujimoto N., Uzbekov D., Kairkhanova Y., Saimova A. et al. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in Wistar rats – Part 2: pathological effects. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017. Vol. 56, N 1. pp. 55–61.

30. Stepanenko V., Rakhypbekov T., Otani K., Endo S., Satoh K. et al. Internal exposure to neutron-activated ⁵⁶Mn dioxide powder in

Wistar rats: part 1: dosimetry // *Radiation and Environmental Biophysics*. 2017. Vol. 56, N 1. pp. 47–54.

31. Uozaki H., Fukayama M., Nakagawa K., Ishikawa T., Misawa S. et al. The pathology of multi-organ involvement: two autopsy cases from the Tokai-mura criticality accident. *Br. J. Radiol. Suppl.* 2005. Vol. 27. pp. 13–16.

32. Uzbekov D., Hoshi M., Shichijo K., Chaizhunosova N., Shabdarbaeva D., et al. Comparative characteristics of histomorphologic changes in the small intestine of rats exposed to gamma- and neutron radiation. Materials of International scientific and practical conference «Diagnosis, therapy, prevention of socially significant diseases in humans» (4–10 March, 2017, Dubai, UAE). *European Journal of Natural History*. 2017. N 4. pp. 38–42

33. Uzbekov D.E., Hoshi M., Shichijo K., Chaizhunosova N.Zh., Shabdarbaeva D.M. et al. Radiation effects on morphofunctional state of the gastrointestinal tract (Literature review). *Vestnik KazNMU [Bulletin of KazNMU]*. 2017. N 2. pp. 74–79.

34. Uzbekov D.E., Ilderbayev O.Z., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B., Uzbekova S.E. et al. Comparative characteristics of lipid peroxidation in small intestine at progeny irradiated rats. *Вестник КазНМУ [Vestnik KazNMU]*. 2016. N 3. pp. 148–152.

35. Uzbekov D.E., Shichijo K., Fujimoto N., Shabdarbaeva D.M., Sayakenov N.B. et al. Radiation-induced apoptosis in the small intestine of rats // *Science & Healthcare*. 2017. N 3. pp. 32–44.

36. Wei L., Leibowitz B.J., Wang X., Epperly M., Greenberger J. et al. Inhibition of CDK4/6 protects against radiation-induced intestinal injury in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, N 11. pp. 4076–4087.

37. Zhu Y., Zhou J., Tao G. Molecular aspects of chronic radiation enteritis. *Clinical and Investigative Medicine*. 2011. Vol. 34, N 3. pp. 119–124.

Correspondence:

Uzbekov Darkhan – PhD, assistant of Department of Pathological anatomy and Forensic medicine of Semey Medical University, Semey, Kazakhstan.

Address: East Kazakhstan region, 071400, Semey city, Shakarim street, 13 A – 72.

Phone: 87222420532, +77055301026

E-mail: darkhan.uzbekov@mail.ru

Получена: 2 мая 2018 / Принята: 20 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.22–006.61–08-039.76–059 +615.849.114

ХРОНОМОДУЛИРОВАННЫЙ ПОДХОД К РАДИОХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Сергей В. Артюх, Елена Н. Сухина, Виктор П. Старенький

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Резюме.

Введение. Стандартом лечения больных неоперабельным местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи является химиолучевое лечение с цисплатином. Высокая токсичность данного метода не позволяет его использовать у 30 % больных, а именно у пациентов старше 70 лет, с низким соматическим статусом. Одним из направлений повышения эффективности и снижения токсичности является использование химиомодификаторов в хрономодулированном режиме в сочетании с нестандартными режимами фракционирования дозы.

Цель. Проанализировать эффективность схем классического химиолучевого лечения с цисплатином и хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы, а также их токсичность при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Методы. В рамках рандомизированного контролируемого исследования представлены собственные клинические наблюдения авторов за 73 пациентами за период с 2012 по февраль 2016 г. в ГУ «ИМР им. С.П. Григорьева НАМН Украины». Пациенты разделены на две группы методом стратифицированной случайной выборки: 39 больных пролечено с использованием разработанной методики хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы; 34 пациента получили химиолучевое лечение с цисплатином в классическом режиме. Критерием включения в исследование являлось исключительно добровольное информированное согласие пациента; исключение из исследования осуществлялось в случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе. В ходе исследования применялись клинические, биохимические, иммуноферментные, радиологические методы обследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «STATISTICA 12».

Результаты. Схема хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом и схема химиолучевого лечения с цисплатином были равнозначными по эффективности (полный и частичный ответ опухоли), а именно 77,0 и 73,5 % соответственно ($p = 0,35$). Двухлетняя выживаемость составила $(46,2 \pm 8,0)$ и $(38,2 \pm 8,3)$ % соответственно ($p = 0,25$).

Мукозиты 3 степени зарегистрированы у 14 (35,9 %) больных первой группы и 14 (41,2 %) больных второй группы ($p = 0,32$). У 2 (5,9 %) пациентов, получавших цисплатин, зарегистрирован мукозит 4 степени, что требовало срочной госпитализации, парентерального питания в течении 5-8 дней, инъекционной терапии.

Общая слабость 2-3 степени отмечена у 23,1 % пациентов, получавших лечение с 5-фторурацилом, против 61,8 % при использовании цисплатина ($p = 0,0004$). Частота развития тошноты и рвоты были выше после введения цисплатина и составили 58,8 и 23,5 % против 5,1 и 2,6% соответственно ($p < 0,0001$).

Развитие лейкопении 1 степени отмечено у 8 (20,5 %) из 39 больных, получавших лучевое лечение с хрономодулированным введением 5-фторурацила, и у 18 (52,9 %) из 34 больных, у которых в качестве химиомодификатора использовался цисплатин ($p = 0,0001$).

Выводы. При анализе непосредственных и ближайших отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи не выявлено существенных различий при применении разработанного метода хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы по сравнению с традиционной химиолучевой терапией с цисплатином. Высокая токсичность применения цисплатина в отличие от 5-фторурацила диктует целесообразность использовать последний при лечении пожилых пациентов и больных с низким соматическим статусом.

Ключевые слова: рак головы и шеи, хрономодулированная терапия, гипофракционирование, химиолучевое лечение, лучевая токсичность.

Abstract

CHRONOMODULATED APPROACH TO CHEMORADIOTHERAPY OF LOCALLY ADVANCED HEAD AND NECK CANCER

Sergii V. Artiukh, Olena M. Sukhina, Victor P. Starenkiy

Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Introduction. The standard treatment for patients with inoperable locally advanced head and neck cancer is chemoradiotherapy with cisplatin. The high toxicity of this method doesn't allow it to be used with 30,0 % of patients, namely patients older than 70 years, with low somatic status. One of the ways to increase the efficiency and reduce toxicity is the use of chemomodifiers in the chronomodulated mode in combination with non-standard dose fractionation regimes.

The aim of the study. To analyze the effectiveness of different methods of chemoradiation treatment and their toxicity in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

Methods. Within the confines of a randomized controlled trial authors presents own clinical observations of 73 patients for the period from 2012 to 2016 in SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine". Patients were divided into two groups: 39 patients were treated using the developed methodology of chronomodulated radiotherapy with 5-fluorouracil in the dose hypofractionation mode; 34 patients received chemoradiotherapy with cisplatin in the classical regime. The criterion for inclusion in the study was exclusively voluntary informed consent of the patient; exclusion from the study was carried out in the event of the patient's refusal to continue to participate in the study at any stage. In the course of the study clinical, biochemical, immunoenzymatic, and radiological methods of examination were used. Statistical processing of the data was carried out using the "STATISTICA 12" software package.

Results. The regimen of chronomodulated radiotherapy with 5-fluorouracil and chemoradiation treatment with cisplatin were almost equal in effectiveness (complete and partial tumor response), namely 77,0 and 73,5%, respectively ($p=0,35$). The two-year survival rate was $(46,2\pm 8,0)$ and $(38,2\pm 8,3)\%$, respectively ($p=0,25$). When comparing survival curves by the Kaplan-Meier log-rank method, the criterion was $-0,710953$, $p=0,47711$, which indicates the comparability of the effectiveness of the two comparable chemoradiation treatment regimens.

Grade 3 mucositis was registered in 14 (35,9%) patients of the first group and 14 (41,2%) patients of the second group ($p=0,32$). In 2 (5,9 %) patients receiving cisplatin, Grade 4 mucositis was registered, which required urgent hospitalization, parenteral nutrition for 5-8 days, and injection therapy.

A general grade 2-3 weakness was noted in 23,1% of patients treated with 5-fluorouracil, compared with 61,8% with cisplatin ($p=0,0004$). Also, the incidence of nausea and vomiting was higher after administration of cisplatin and amounted to 58,8 and 23,5%, compared with 5,1 and 2,6%, in patients' groups respectively ($p<0,0001$).

The development of grade 1 leukopenia was noted in 8 (20,5 %) of 39 patients receiving radiotherapy with chronomodulated administration of 5-fluorouracil, and in 18 (52,9%) of 34 patients where as the chemomodifier was used cisplatin ($p=0,0001$).

Conclusions. When analyzing the immediate and the nearest long-term results of treatment of patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, there was no significant difference in the application of the developed method of chronomodulated radiotherapy with 5-fluorouracil in a hypofractionation mode compared to conventional chemoradiation therapy with cisplatin. The high toxicity of cisplatin in contrast to 5-fluorouracil dictates the advisability of using the latter in the treatment of elderly patients and patients with low somatic status.

Keywords: head and neck cancer, chronomodulated therapy, hypofraction, chemoradiotherapy, radiation toxicity.

Түйіндеме

БАС ЖӘНЕ МОЙЫН ЖЕРГІЛІКТІ ТАРАЛҒАН ОБЫРЫНЫҢ РАДИОХИМИОТЕРАПИЯСЫНА ХРОНОМОДУЛДЕНГЕН ӘДІСІ

Сергей В. Артюх, Елена Н. Сухина, Виктор П. Старенький

«Украина медицина ғылымдарының Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты» ММ, Харьков қ., Украина

Кіріспе. Бас және мойын операция жасауға келмейтін жергілікті таралған жазық клеткалы обьрмен науқастарды емдеудің стандарты цисплатинмен химиялық сәулемен емдеу болып табылады. Осы әдістің жоғары токсикалығы науқастардың 30%, атап айтқанда төмен соматикалық мәртебемен 70 жастан асқан пациенттерге оны пайдалануға мүмкіндік жоқ. Фракцияланған доза стандарты емес тәртіптерімен байланыста хрономодулирленген тәртіпте химиомодификаторларды пайдалану тиімділікті арттыру және токсикалықты төмендету бағыттарының бірі болып табылады.

Мақсаты. Гипофракционирленген доза режимінде 5-фторурацилімен цисплатинмен және хрономодулирленген радиохимиотерапиямен классикалық химиялық сәулелендіруді емдеудің схемаларының, сол сияқты бас және мойын операция жасауға келмейтін жергілікті таралған жазық клеткалы обьрды емдеу кезіндегі олардың токсикалығы тиімділігін талдау

Әдістер. 2012 жылдан 2016 жылдың ақпанына дейінгі мерзімде 73 пациенттермен «Украина МҒҰА С.П. Григорьев атынд. МРИ» ММ – де авторларды жеке меншік клиникалық бақылау жұмыста ұсынылған. Пациенттер стратифицирленген кездейсоқ іріктеу әдісімен екі топқа бөлінген: Гипофракционирленген доза тәртібінде 5-фторурацилмен әдістелген хрономодулирленген радиохимиотерапия әдісін пайдаланумен 39 науқас емделген; 34 пациент классикалық тәртіпте цисплатинмен химиялық сәулелендіру емдеуін алды. Зерттеуге енгізудің критеріи пациентті ерікті ақпараттық келісімі болып табылады; зерттеуден шығару кез келген кезеңде зерттеуге әрі қарай қатысудан пациенттің бас тартуы жағдайында жүргізіледі. Зерттеу барысында клиникалық, биохимиялық, иммуноферменттік, радиологиялық тексерулер әдістері жүргізілді. Алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу «STATISTICA 12» бағдарламалар пакеті көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. 5-фторурацилмен әдістелген хрономодулирленген радиохимиотерапия және цисплатинмен химиялық сәулелендіру сұлбасы тиімділігі бойынша (ісікке толық және жартылай жауап), атап айтқанда 77,0 және 73,5 % тиісінше ($p = 0,35$). Екі жылдық өміршеңдік ($46,2 \pm 8,0$) және ($38,2 \pm 8,3$)% тиісінше ($p = 0,25$) құрады.

3 деңгейлі мукозиттер 14 (35,9 %) бірінші топтағы науқастарда және 14 (41,2 %) екінші топтағы науқастарда ($p = 0,32$) тіркелді. 2 (5,9 %) пациенттерде, цисплатин алған, 4 деңгейлі мукозиттер тіркелді, ол тез арада госпитализацияны талап етті, парентералды тамақтану 5-8 кү ішінде, инъекциялық терапия.

2-3 дәрежелі жалпы әлсіздік 23,1% пациенттерде белгілі болды, 5-фторурацилмен емдеу алған, қарсы 61,8% цисплатинды қолдану кезінде ($p=0,0004$). Лоқсу және құсудың даму жиілігі цисплатинді енгізгеннен кейін жоғары болды және 58,8 және 23,5% қарсы 5,1 және 2,6% тиісінше ($p<0,0001$).

Лейкопенияны дамыту 1 дәрежелі 8 (20,5%) 39 науқаста анықталды, 5-фторурацилді енгізумен хрономодулирлеумен сәулелік емдеу алған, және 18 (52,9%) 34 науқастарда, химиомодификатор ретінде оларда цисплатин ($p=0,0001$) анықталды.

Қорытындылар. Гипофракционирленген доза режимінде 5-фторурацилмен цисплатинмен және хрономодулирленген радиохимиотерапиямен классикалық химиялық сәулелендіруді емдеудің тікелей және жақын қашықтықтағы нәтижелерін талдау кезінде. Төмен соматикалық мәртебемен егде зейнеткерлер мен науқастарды емдеу кезінде соңғы пайдаланудың жөнделігін 5-фторурацилден айырмашылықта цисплатинді қолданудың жоғары токсикалығын көрсетеді.

Негезгі сөздер: бас және мойын обыры, хрономодулирленген терапия, гипофракционирленген, химиялық сәулелік емдеу, сәулелік токсикалық.

Библиографическая ссылка:

Артюх С.В., Сухина Е.Н., Старенький В.П. Хрономодулированный подход к радиохимиотерапии местнораспространенного рака головы и шеи // Наука и Здоровье. 2018. 3 (Т.20). С. 20-31.

Artiukh S.V., Sukhina O.M., Starenkiy V.P. Chronomodulated approach to chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 20-31.

Артюх С.В., Сухина Е.Н., Старенький В.П. Бас және мойын жергілікті таралған обырының радиохимиотерапиясына хрономодулденген әдісі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 20-31.

Введение. Ежегодно в мире регистрируется более 600 000 новых случаев рака головы и шеи (РГШ). При этом около 33% больных не проживает и одного года с момента установления диагноза (в Украине – около 40%). Это в первую очередь обусловлено тем, что в 60% случаев заболевание диагностируется уже на местнораспространенных стадиях (III, IVa, IVb) несмотря на то, что при РГШ преобладают визуальные формы [4, 11, 16].

У большинства больных местнораспространенным РГШ рецидив диагностируется на протяжении двух лет с момента завершения лечения. Попытки лечения рецидивов усложняются радиорезистентностью и химиорезистентностью от полученной терапии на первом этапе [2, 9]. В некоторых случаях единственным возможным методом лечения рецидивов остается радикальное оперативное вмешательство, которое, к сожалению, приводит к тяжелым травматическим последствиям и требует длительной физической и психологической реабилитации [1]. Именно поэтому комплексное или комбинированное лечение на первом этапе

должно способствовать как достижению локального контроля над опухолью, так и уменьшению рецидивирования заболевания в течение длительного времени [7, 12].

Стандартом лечения больных неоперабельным местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи является химиолучевое лечение в режиме классического фракционирования дозы с химиомодификацией цисплатином, которое значительно превосходит результаты только дистанционной лучевой терапии и самостоятельной полихимиотерапии [6, 14, 15]. Именно поэтому самостоятельная лучевая терапия используется только с паллиативной целью у больных с плохим соматическим статусом или абсолютными противопоказаниями к проведению химиомодификации, такими как значительные нарушения функции почек, печени, регионарные тромбозы, выраженные кардиальные проблемы и другие [8]. Для повышения эффективности лечения исследователями всего мира разрабатываются и апробируются новые схемы фракционирования дозы облучения, и некоторые из них преобладают над классическими схемами, что

дает почву для дальнейших исследований в этом направлении [10].

Еще одним направлением повышения эффективности и снижения токсичности является использование хрономодулированного подхода к проведению сеансов лучевой терапии и введению химиотерапевтических агентов с нестандартными режимами фракционирования дозы. Подобная схема радиохимиотерапии уже была успешно апробирована в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» при лечении местнораспространенных форм плоскоклеточного рака гениталий и рака прямой кишки, но разовая очаговая доза при этом составляла 4 Гр [5]. Учитывая наличие в области головы и шеи таких критических органов как гортань, спинной мозг, ствол головного мозга и риск возникновения с их стороны критических нежелательных явлений, таких как отек гортани, отек головного мозга с опасностью вклинения его ствола, было принято решение разделить суточную дозу на 2 фракции с интервалом 6 часов для снижения острой токсичности лечения. Данная методика для лечения опухолей головы и шеи была использована впервые.

В этой статье изложены результаты нашего исследования, которые дают надежду на улучшение результатов химиолучевого лечения без значительного увеличения токсичности.

Цель: Проанализировать эффективность схем классического химиолучевого лечения с цисплатином и хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы, а также их токсичность при лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы. В рамках рандомизированного контролируемого исследования представлены собственные клинические наблюдения авторов за 73 больными за период с 2012 по февраль 2016 гг. в ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины». В рамках исследования лечение получили 73 пациента местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (III, IVa, IVb стадии). Стадирование проведено с

использованием системы TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis, 7-е издание). Средний возраст больных составил $(60,0 \pm 8,4)$ года. Подавляющим числом больных были мужчины – 55 (75,3 %).

Для решения поставленной цели пациенты были разделены на 2 группы:

– первая группа ($n = 39$), в которой больные получали лечение с хрономодулированным введением 5-фторурацила в режиме гипофракционирования дозы облучения по разработанной методике (патент на полезную модель «Способ химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани» № 104194, 12.01.2016): сначала вводился 5-фторурацил в дозе 1000 мг на 800 мл 0,9 % раствора хлорида натрия в течение 12 часов с 15.00 до 3.00 часов ночи, что соответствует S-фазе пролиферации эпителия полости рта и дыхательных путей; через 6 часов (9.00) проводилась первая фракция лучевой терапии с разовой дозой 2 Гр; вторая фракция с той же разовой дозой 2 Гр проводилась через следующие 6 часов – в 15.00 и таким образом суточная доза составила 4 Гр. Такие циклы химиолучевого лечения проводились два раза в неделю с интервалом не менее 2-х дней до суммарной очаговой дозы 48-56 Гр;

– вторая группа ($n = 34$), где применялась трехмерная конформная лучевая терапия в классическом режиме фракционирования с разовой очаговой дозой 2 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 60-70 Гр с химиомодификацией цисплатином в дозе 40 мг/м^2 площади поверхности тела в один раз в неделю (суммарно до 400 мг).

Группы были равноценны по стадиям онкопроцесса, локализациям первичной опухоли и возрасту больных. Пациенты обеих групп получали трехмерную конформную лучевую терапию на линейном ускорителе Clinac 600 C с энергией фотонов 6 МэВ. Следует отметить, что общая изоэффективная суммарная очаговая доза, которая отражает лучевую нагрузку на саму опухоль и окружающие ткани, во всех группах составляла 60-70 Гр.

Профилактика острых лучевых реакций в процессе лечения включала методы неспецифической поддержки: полоскание полости рта отварами трав (ромашки, шалфея), раствором бензидинамида. Применялась обработка

слизистой полости рта растительным маслом в смеси с маслом облепихи (в пропорции 3:1). При наличии болевого синдрома пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кеторол), при выраженном болевом синдроме назначались наркотические анальгетики. При необходимости применялись местные антисептики, антибиотики широкого спектра действия, противогрибковые препараты. Для профилактики осложнений со стороны кожи и подкожной клетчатки в процессе лечения и 4 недели после окончания лучевой терапии использовались мази на основе пантенола.

При недостаточной эффективности проведенной терапии дальнейшее лечение в соответствии с имеющимися показаниями и социально-медицинскими факторами включало хирургическое вмешательство или паллиативную полихимиотерапию.

Больным проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнестических данных, общеклиническое физикальное обследование, компьютерная томография головы, шеи и органов грудной клетки до начала лучевой терапии и через 1 месяц после ее окончания, лабораторные общеклиническое и биохимическое исследование крови.

Данное исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы (НИР) ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» и его материалы были рассмотрены Комитетом по биоэтике и деонтологии исследований ГУ «ИМР им. С.П. Григорьева НАМН Украины» (протокол №8 от 13.09.2011г.), получено разрешение на выполнение НИР. В каждой истории болезни имеется информированное согласие пациента.

Степень регрессии опухоли оценивалась по критериям RECIST v.1.1 на основании данных компьютерной томографии. Частичным объективным ответом считали снижение суммы наибольших диаметров всех маркерных очагов поражения на 30,0%. Полным объективным ответом считали исчезновение всех маркерных очагов поражения.

Степень тяжести лучевых осложнений со стороны здоровых тканей, общую и гематологическую токсичность оценивали в

соответствии со шкалой Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v. 5.0, 2018).

Полученные данные были сформированы в виде электронной таблицы в редакторе Microsoft Excel 2016 и подвергались статистической обработке при помощи программы «STATISTICA 12.0».

Количественные показатели представлены в виде $(X \pm m)$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%).

Для статистического оценивания доли качественного признака в исследуемой совокупности рассчитывали стандартную ошибку выборки по формуле:

$$\Delta = \sqrt{n1/n(1-n1/n)/n} \cdot 100\%$$

где n – объем выборки,

$n1$ – количество пациентов с наличием исследуемого признака.

При этом данные представлялись в традиционном для медицинских статей в виде: $(P \pm \Delta)\%$, где P – доля исследуемого качественного признака в исследуемой совокупности, выраженная в %.

Расчет показателей однолетней и двухлетней выживаемости проводился на основе кривых выживаемости по методу Каплан-Мейера. Также на их основе оценивалась медиана выживаемости как время до смерти половины больных в группе.

Статистическую значимость различий проверяли при помощи t -критерия для независимых выборок. Качественные признаки сравнивались при помощи критерия правдоподобности лог-ранк, χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках НИР «Сравнительный анализ алгоритмов топологической подготовки и планирования конвенциональной и конформной лучевой терапии на линейных ускорителях», шифр темы НАМН.04.14, сроки выполнения 01.2014-12.2016; НИР «Разработка персонализированного контроля поглощенной дозы при лучевой терапии опухолей гениталий, головы и шеи с использованием дозиметрии *in vivo*», шифр темы НАМН.02.17, сроки выполнения 01.2017-12.2019.

Результаты.

У больных, получавших хрономодулированную радиохимиотерапию с 5-фторурацилом, частота полного ответа на лечение отмечена у 15 (38,5%) из 39 пациентов, в то время как при лучевой терапии с цисплатином полный ответ наблюдался у 10 (29,4%) больных из 34 ($p=0,47$). Частичный ответ отмечен у 15 (38,5%) пациентов первой группы и 15 (44,1%) пациентов второй группы ($p = 0,31$) (Табл.1).

Также не было существенных различий по количеству больных со стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания – 20,5 и 2,5% против 23,5 и 2,9% соответственно ($p > 0,05$).

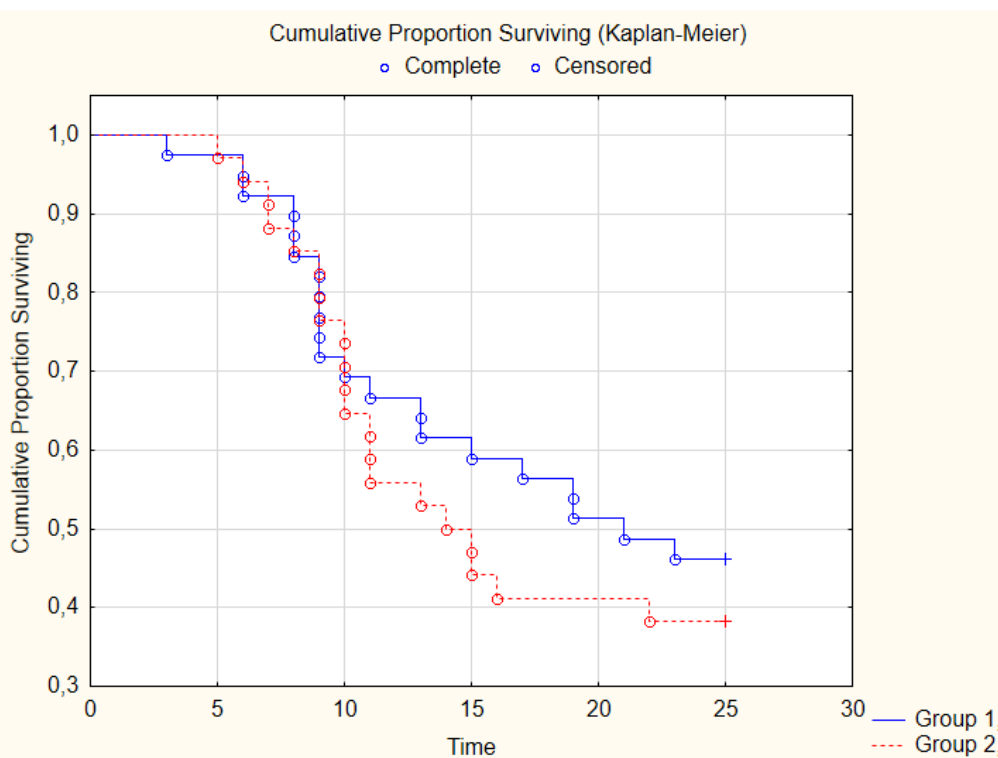
Таким образом, сравнивая между собой группы с разными схемами химиомодификации можно сделать вывод, что схема хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом и схема химиолучевого лечения с цисплатином были почти равными по эффективности, а именно 77,0 и 73,5% соответственно ($p = 0,35$).

Таблица 1.

Распределение пациентов по ответу на лечение.

Степень регрессии опухоли	1 группа (n=39), абс.(%)	2 группа (n=34), абс.(%)
Полный ответ	15 (38,5)	10 (29,4)
Частичный ответ	15 (38,5)	15 (44,1)
Стабилизация процесса	8 (20,5)	8 (23,5)
Прогрессирование	1 (2,5)	1 (2,9)
Всего:	39 (100)	34 (100)

При анализе показателей выживаемости, которые в большей степени являются определяющими при выборе той или иной схемы лечения, нами получены следующие результаты: однолетняя выживаемость в группе хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом составила ($66,7 \pm 7,6$) против ($55,9 \pm 8,5$)% в группе с использованием цисплатина ($p = 0,18$); двухлетняя выживаемость составила ($46,2 \pm 8,0$) и ($38,2 \pm 8,3$)% соответственно ($p = 0,25$). (Рис.1.).

**Рисунок 1. Кривые выживаемости по методу Каплан-Мейера.**

Не менее значимым показателем является медиана выживаемости, которая в первой группе составила ($17,5 \pm 3,6$) мес. против ($13,2 \pm 3,2$) во второй. При сравнении кривых

выживаемости по методу Каплан-Мейера лог-ранк критерий составил - 0,710953, $p=0,47711$.

Токсичность терапии имеет высокое значение в лечении больного, так как от нее

также зависит и конечный результат процесса. Так, выраженные проявления нежелательных явлений приводили к отказу пациентов от дальнейшего лечения. Ухудшение общего состояния, гематологические нарушения, появление выраженных местных реакции требовало остановки лечения до стабилизации состояния пациента. Следует также учитывать, что в первой группе 5-фторурацил вводился в хрономодулированном режиме в вечерне-ночное время, что снижает его токсичность до 5 раз по сравнению с круглосуточным введением.

Поражение слизистых оболочек 1-2 степени, не требующее остановки в лечении отмечено у 25 (64,1%) из 39 пациентов первой группы и у 18 (53,0%) из 34 пациентов второй группы (p=0,17). Мукозиты 3 степени зарегистрированы у 14 (35,9%) больных первой группы и 14 (41,2%) больных второй группы (p=0,32), что требовало приостановки лучевой терапии на 3-8 дней для купирования данной реакции. У 2 (5,9%) пациентов, получавших цисплатин, зарегистрирован мукозит 4 степени, что требовало срочной госпитализации, парентерального питания в течении 5-8 дней, инъекционной терапии. В первой группе не отмечено развитие мукозита 4 степени. (Табл. 2.)

Развитие лучевого дерматита отмечено у всех больных, получавших лечение, при этом 1-2 степени отмечены у 36 (92,3%) из 39 пациентов первой группы и у 30 (88,2%) из 34 пациентов второй группы (p=0,28). Дерматит 3 степени в наблюдаемых группах отмечен у 3 (7,7%) и 4 (11,8%) пациентов соответственно (p=0,28). Дерматит 4 степени не зарегистрирован. (Табл. 2.)

Ксеростомия и нарушение вкуса в равной степени встречались в обеих группах и не имели значительного клинического значения.

Более выраженные отличия отмечены при анализе общих реакций на облучение и химиотерапию. Так, общая слабость 2-3 степени отмечена у 9 (23,1%) из 39 пациентов, получавших хрономодулированную радиохимиотерапию с 5-фторурацилом, против 21 (61,8%) из 34 пациентов, получавших в качестве химиомодификатора лучевой терапии цисплатин (p=0,0004). Также частота развития тошноты и рвоты были выше после введения цисплатина и составили 58,8 и 23,5% против 5,1 и 2,6% соответственно (p<0,0001). Частота потери массы тела более 10,0% с момента начала лечения составила 12,8% в первой группе против 26,5% во второй (p = 0,07) (Табл.2).

Таблица 2.

Нежелательные явления. Лучевая и общая токсичность.

Лучевая и общая токсичность	1 группа, n = 39		2 группа, n = 34	
	абс.	%	абс.	%
Мукозит 1-2 ст.	25	64,1	18	53,0
Мукозит 3-4 ст.	14	35,9	16	47,0
Всего:	39	100,0	34	100,0
Дерматит 1-2 ст.	36	92,3	30	88,2
Дерматит 3-4 ст.	3	7,7	4	11,8
Всего:	39	100,0	34	100,0
Ксеростомия	19	48,7	17	50,0
Нарушения вкуса	20	51,3	21	61,8
Общая слабость 2-3 ст.	9	23,1	21	61,8
Тошнота	2	5,1	20	58,8
Рвота	1	2,6	8	23,5
Потеря массы тела (более 10 %)	5	12,8	9	26,5

Гематологическая токсичность в виде анемии 1-3 степеней была в большей степени связана с течением самого онкологического процесса, и поэтому достоверных различий по группам не выявлено (p<0,05).

Развитие лейкопении 1 степени отмечено у 8 (20,5%) из 39 больных, получавших лучевое лечение с хрономодулированным введением 5-фторурацила, и у 18 (52,9%) из 34 больных, у которых в качестве химиомодификатора

использовался цисплатин ($p=0,00$). Лейкопения 2-3 степени, требующая остановки лечения и медикаментозной коррекции отмечена у 2 пациентов (5,1%) первой группы и 5 пациентов (14,7%) второй ($p=0,08$). Лейкопении 4 степени не зарегистрировано.

Тромбоцитопения 1-2 степени развилась у 2 больных первой группы и 5 – второй ($p = 0,08$). Тромбоцитопении 3-4 степени не зарегистрировано.

Таблица 3.

Нежелательные явления. Гематологическая токсичность.

Лучевая токсичность	1 группа, n = 39		2 группа, n = 34	
	абс.	%	абс.	%
Анемия 1 ст.	4	10,3	6	17,6
Анемия 2 ст.	2	5,1	1	2,9
Анемия 3 ст.	1	2,6	1	2,9
Анемия 4 ст.	0	0,0	0	0,0
Всего:	7	18	8	23,5
Лейкопения 1 ст.	8	20,5	18	52,9
Лейкопения 2 ст.	2	5,1	4	11,8
Лейкопения 3 ст.	0	0,0	1	2,9
Лейкопения 4 ст.	0	0,0	0	0,0
Всего:	10	25,6	26	67,6
Тромбоцитопения 1 ст.	2	5,1	3	8,8
Тромбоцитопения 2 ст.	0	0,0	2	5,9
Тромбоцитопения 3-4 ст.	0	0,0	0	0,0
Всего:	2	5,1	5	14,7

Обсуждение результатов

Анализируя полученные данные при лечении больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи следует отметить, что все пациенты, включенные в исследование, прошли курс лучевой терапии в полном объеме, однако 3 (8,8%) из 34 больных второй группы отказались от третьего-пятого введений цисплатина ввиду выраженного ухудшения общего самочувствия.

Следует отметить, что непосредственные результаты хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы были сопоставимы с таковыми при применении классической схемы одномоментной лучевой терапии с цисплатином. Так, частота положительных ответов составила 77,0 и 73,5% соответственно ($p=0,35$).

Анализ показателей выживаемости также не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. Наиболее значимый показатель двухлетняя выживаемость составил $(46,2 \pm 8,0)$ и $(38,2 \pm 8,3)\%$ соответственно ($p=0,25$). Это свидетельствует о сопостави-

мости эффективности разработанного метода хрономодулированной радиохимиотерапии с традиционной химиолучевой терапией плоскоклеточного рака головы и шеи, что дает основание для использования его в клинической практике, не ухудшая при этом результаты лечения данной категории больных.

При анализе лучевой токсичности следует отметить, что при использовании нами различных схем химиомодификации с одинаковой частотой отмечалось развитие лучевого мукозита и лучевого дерматита. Развитие реакций 3-4 степени требовало остановки специального лечения и медикаментозной коррекции, а в 2 случаях при использовании цисплатина – экстренной госпитализации и парентерального питания.

Более значимым было влияние цисплатина на общую токсичность в виде развития общей слабости 2-3 степени, тошноты, рвоты, что негативно влияло на подверженность пациентов к лечению, и, как говорилось выше, отказу больных от последующих введений цисплатина, что в итоге снижает общую эффективность лечения. Хрономодулирован-

ный подход к введению 5-фторурацила, а именно введение его в виде 12-часовой инфузии в вечерне - ночное время позволяет добиться низких показателей общей токсичности, что дает возможность использовать его у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи с низким соматическим статусом и у пациентов старше 70 лет, которым зачастую проводится самостоятельная лучевая терапия с паллиативной целью.

Гематологическая токсичность проявлялась в виде анемии, тромбоцитопении и лейкопении. Анемия в равной степени встречалась при химиолучевом лечении рака головы и шеи и в большей степени она была взаимосвязана с течением онкологического процесса. Влияние лечения на развитие тромбоцитопении также было мало значимым и плохо сопоставимым в группах. Однако статистически различной была частота развития лейкопении в основном за счет первой степени, которая сама по себе не требовала медикаментозной коррекции, однако могла стать причиной осложнений при продолжении специального лечения (оперативное лечение, полихимиотерапия).

Выводы

Таким образом, анализируя непосредственные и ближайшие отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи, не выявлено существенных различий при применении разработанного метода хрономодулированной радиохимиотерапии с 5-фторурацилом в режиме гипофракционирования дозы по сравнению с традиционной химиолучевой терапией с цисплатином. Также следует отметить высокую токсичность цисплатина как химиомодификатора лучевой терапии в отличие от схемы хрономодулированного введения 5-фторурацила, что позволяет использовать последнюю при лечении пожилых пациентов и больных с низким соматическим статусом.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов: авторы непосредственно проводили обследование и лечение пациентов, включенных в исследование, осуществляли последующий их мониторинг.

Финансирование: дополнительные источники финансирования для данной работы отсутствуют.

Ни один из блоков данной статьи не находится на рассмотрении в других издательствах и не был опубликован в открытой печати.

Литература:

1. Алиева С.Б., Матякин Е.Г., Задеренко И.А., Жарков О.А. Хирургическое лечение больных с остаточными и рецидивными опухолями после радикальных курсов химиолучевой терапии рака глотки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. № 20. С. 28-31.
2. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г. Оценка отдаленных результатов химиолучевого, комбинированного и лучевого методов лечения местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи III-IV стадий заболевания // Сибирский онкологический журнал. 2006. №1. С.10.
3. Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. и др. Комплексное лечение опухолей орофарингеальной зоны // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т.17. № 4. С. 24-27.
4. Рак в Україні, 2015 – 2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Уклад: З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.І. Михайлович та ін. // Бюл. національного канцер-реєстру України, №18. К., 2017. 120 с.
5. Сухина Е.Н., Свиначенко А.В., Старенький В.П., Грищенко Т.П., Насонова А.Н., Нестеренко А.С. Ангиобластомный эффект и токсичность хронорадиотерапии рака прямой кишки и шейки матки // Украинский радиологический журнал. 2015. Т. XXIII., вып. 2. С. 97-101.
6. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21 (1). P. 92-98.
7. Adelstein D.J., Rodriguez C.P. Current and emerging standards of concomitant chemoradiotherapy // Semin. Oncol. 2008. Vol. 35 (3). P. 211-220.
8. Cervenka B.P., Rao S., Bewley A.F. Head

and Neck Cancer and the Elderly Patient // Otolaryngol Clin North Am. 2018. – Режим доступа <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.004>

9. Chin D., Boyle G.M., Porceddu S. et al. Head and Neck cancer: past, present and future // Exp. Rev. Anticancer Ther. 2006. Vol. 6 (3). P. 1111-1118.

10. Denaro N., Russi E., Merlano M. Strategies for non-resectable head and neck cancer // Curr. Treat. Options Oncol. 2013. Vol. 14 (Suppl. 4). P. 492-504.

11. Estimated (adult population) number of incident cases, both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012: Cancer today International Agency for Research on Cancer, 2018. – Режим доступа: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?mode=cancer&mode_population=continent&s&population=900&sex=0&cancer=29&type=2&statistic=0&prevalence=1&color_palette=default.

12. Gregoire V., Lefebvre J., Licitra L. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21 (Suppl. 5) P.184-186.

13. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R. et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02) // Radiother. Oncol. 2016. Vol. 118 (02). P. 244-250.

14. Licitra L., Felip E. et al. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121-122.

15. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines: head and Neck cancer, version 1.2018: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. – Режим доступа: <http://www.oralmax.it/pdf/nccn.pdf>.

16. Siegel R., Miller E., Jemal A. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2018. Vol. 68(1). P. 7-30.

References:

1. Aliyeva S.B., Matyakin Ye.G., Zaderenko I.A., Zharkov O.A. Khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh s ostatochnymi i retsidivnymi opukholyami posle radikal'nykh kursov

khimioluchevoy terapii raka glotki [Surgical treatment of patients with residual and recurrent tumors after radical courses of chemoradiotherapy for pharyngeal cancer]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* [Vestnik RONTs im. N.N. Blokhin RAMS]. 2009. № 20. pp. 28-31. [in Russian]

2. Aliyeva S.B., Tkachev S.I., Lyubayev V.L., Matyakin Ye.G. Otsenka otdalennykh rezul'tatov khimioluchevogo, kombinirovannogo i lucevogo metodov lecheniya mestno-rasprostranennogo ploskokletochnogo raka golovy i shei III-IV stadiy zabolevaniya [Evaluation of the long-term results of chemoradiation, combined and radiation treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck of the III-IV stages of the disease]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* [Siberian oncology journal]. 2006. №1. pp.10-13. [in Russian]

3. Vikhlyanov I.V., Lazarev A.F., Shoykhet Ya.N. i dr. Kompleksnoye lecheniye opukholey orofaringeal'noy zony [Complex treatment of tumors of the oropharyngeal zone]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN* [Vestnik RONTs im. N.N. Blokhin RAMS]. 2006. T. 17. № 4. pp. 24-27. [in Russian]

4. Rak v Ukraïni, 2015-2016. Zakhvoryuvanist', smertnist', pokazniki diyal'nosti onkologichnoï sluzhbi [Cancer in Ukraine, 2015-2016. Incidence, mortality, activities of oncological service] / Uklad: Z.P. Fedorenko, L.O. Gulak, Yu.Y. Mikhaylovich. Byul. natsional'nogo kantser-reêstru Ukraïni, № 18 [Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine № 18]. K., 2017. 120 p. [in Ukrainian]

5. Sukhina Ye.N., Svinarenko A.V., Staren'kiy V.P., Grishchenko T.P., Nasonova A.N., Nesterenko A.S. Angioblastomnyy effekt i toksichnost' khronoradioterapii raka pryamoy kishki i sheyki matki [Angioblastoma effect and toxicity of chronoradiotherapy of rectal and cervical cancer]. *Ukrainskii radiologicheskii zhurnal* [Ukrainian Radiological Journal]. 2015. T. XXIII., №. 2. pp. 97-101. [in Russian]

6. Adelstein D.J., Li Y., Adams G.L. et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (1). P. 92-98.

7. Adelstein D.J., Rodriguez C.P. Current and

emerging standards of concomitant chemoradiotherapy. *Semin. Oncol.* 2008. Vol. 35 (3). P. 211-220.

8. Cervenka B.P., Rao S., Bewley A.F. Head and Neck Cancer and the Elderly Patient. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018. – Режим доступа <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.004>

9. Chin D., Boyle G.M., Porceddu S. et al. Head and Neck cancer: past, present and future. *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2006. Vol. 6 (3). P. 1111-1118.

10. Denaro N., Russi E., Merlano M. Strategies for non-resectable head and neck cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2013. Vol. 14 (Suppl. 4). P.492-504.

11. Estimated (adult population) number of incident cases, both sexes, all cancers excluding non-melanoma skin cancer, worldwide in 2012: Cancer today International Agency for Research on Cancer, 2018. – Режим доступа: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?mode=cancer&mode_population=continent&s&population=900&sex=0&cancer=29&type=2&statistic=0&prevalence=1&color_palette=default.

12. Gregoire V., Lefebvre J., Licitra L.

Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 5) P.184-186.

13. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R. et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother. Oncol.* 2016. Vol. 118 (02). P.244-250.

14. Licitra L., Felip E. et al. ESMO guideline working group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20 (Suppl. 4). P. 121-122.

15. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines: head and Neck cancer, version 1. 2018: National Comprehensive Cancer Network, Inc, 2018. – Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

16. Siegel R., Miller E., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018. Vol. 68(1). P.7-30.

Контактная информация:

Артюх Сергей Владимирович - ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина.

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, ул. Шишковская д. 12, кв. 77.

E-mail: artiukhsergii@ukr.net

Телефон: +38(093)6622833, раб. +38(057)7255052

Получена: 2 мая 2018 / Принята: 20 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.65-006

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЕМЕЙСКОМ РЕГИОНЕ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Маржан А. Даулетьярова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Малколм А. Мур²,

Асхат А. Кабыкенов³, <http://orcid.org/0000-0002-8644-2859>

Ерганат О. Сабеков³, <http://orcid.org/0000-0002-7934-8610>

Данияр Т. Раисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

¹ Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

² Азиатско-Тихоокеанская Организация по предотвращению рака, Корейский
Раковый Центр, Директор по координации, г. Гоянг, Корея;

³ Региональный онкологический диспансер г. Семей,
г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме.

Введение: во всем мире рак предстательной железы находится на втором месте по заболеваемости онкопатологиями среди мужского населения. В то же время, с учетом женского населения, заболеваемость раком простаты стоит на четвертом месте, уступая раку легких, молочной железы и колоректальному раку. Рак предстательной железы наиболее распространен в развитых странах мира, где отмечается большая продолжительность жизни населения, но реже встречается в странах Азии, где он находится на шестом месте после раков других локализаций: легких, желудка, печени, колоректального рака и рака пищевода. К сожалению, в доступных базах научной информации содержатся лишь единичные сведения об эпидемиологии рака предстательной железы в странах Средней Азии, что подчеркивает актуальность нашего исследования.

Цель: изучить нозологическую структуру рака предстательной железы у пациентов, состоящих на учете в Региональном онкологическом диспансере г. Семей за период 2 лет (2015-2016 годы).

Материалы и методы. Дизайн данного исследования был поперечным ретроспективным. Для достижения поставленной цели нами был проведен анализ официальной медицинской документации 215 пациентов, наблюдающихся с раком предстательной железы (РПЖ) в Региональном онкологическом диспансере г. Семей Восточно-Казахстанской области. Методы исследования – выкопировка данных всех зарегистрированных случаев рака предстательной железы в период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2016 года. Нами изучались возрастно-половые, этнические и морфологические особенности РПЖ. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (ГМУ г. Семей). Хи-квадрат Пирсона использовался при сравнении двух независимых групп номинальных переменных. Различия между группами считались достоверными, если имели 5% уровень значимости ($p < 0,05$)

Результаты: За изучаемый период из зарегистрированных 215 случаев заболевания раком предстательной железы, 35 случаев было со смертельным исходом. Большинство пациентов

(161 человек – 74,9%) входило в возрастную группу от 60 до 79 лет. По этническому составу, казахи составили 47% (n=101), русские – 39% (n=84), а представители других национальных групп составили 14% (n=30). Большинство пациентов (46,5%–100) состояли на наблюдении со II А стадией заболевания, а 19,1 % (n=41) пациентов – со II В стадией. На третьем месте по встречаемости находилась III стадия (34 пациента – 15,8%).

Выводы: рак простаты является заболеванием, актуальность которого, будет только возрастать в перспективе ближайших лет. Этому способствует как внедрение скрининговой программы, позволяющей выявлять новообразования так и урбанизация населения страны с укоренением привычек и образа жизни, характерного для населения развитых стран мира. В связи с этим, представляет интерес изучение закономерностей распределения данного заболевания для планирования программ, направленных на его раннее выявление, своевременное лечение и реабилитацию.

Ключевые слова: рак предстательной железы, стадия рака, Семейский регион, скрининг рака, ПСА (простатический специфический антиген).

Abstract

EPIDEMIOLOGY OF PROSTATE CANCER IN SEMEY REGION OF EAST KAZAKHSTAN REGION

Erlan A. Ospanov¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Tasbolat A. Adylkhanov¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Sholpan E. Tokanova¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Yuliya M. Semenova¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Marzhan A. Dauletyarova¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Malcolm A. Moore²,

Ashat A. Kabikenov³, <http://orcid.org/0000-0002-8644-2859>

Erganat O. Sabekov³, <http://orcid.org/0000-0002-7934-8610>

Daniar T. Raisov¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

¹ Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

² Asia Pacific Organization for Cancer Prevention, Korean Cancer Center, Director-Coordination, Goyang, Korea;

³ Semey Regional Oncology center, Semey, Republic of Kazakhstan

Background: prostate cancer holds second position out of all cancer morbidity among the world male population. At the same time, taking into account the female population, incidence of prostate cancer is on the fourth place, yielding its position to lung cancer, breast cancer and colorectal cancer. Prostate cancer is most common in the developed world, for which long life expectancy is characteristic, but it is less common in Asian countries, where it locates in the sixth place after cancers of other localizations: lung, stomach, liver, colorectal cancer and esophageal cancer. Unfortunately, the available databases of scientific information contain very scarce information about epidemiology of prostate cancer in the countries of Central Asia, which emphasizes the relevance of our study.

Aim: to assess the specific features of prostate cancer cases in patients followed by the Regional Oncology Hospital in Semey over the period of two years (2015-2016).

Materials and methods. The study had cross-sectional design. To achieve the goal, we conducted an analysis of official medical documentation, presented by 215 prostate cancer cases followed by the Regional Oncology Dispensary Semey city, East Kazakhstan Region for a period of 2 years (2015 to 2016). We revealed all reported cases of prostate cancer presented in the regional oncology hospital in the period from January 1, 2015 to December 31, 2016. The age-sex, ethnic and morphological features of prostate cancer were studied. The statistical processing of the results was carried out using the statistical package SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 for Windows (the

license of GMU Semey). Pearson's chi-square was used when comparing two independent groups of nominal variables. Differences between groups were considered reliable if they had a 5% significance level ($p < 0.05$)

Results: During the study period, 215 cases of prostate cancer were followed by the Regional Oncology Dispensary in Semey, of which 35 were fatal. The majority of patients (161 individuals – 74.9%) were in the age group of 60 to 79 years. By the ethnic origin, 47% ($n = 101$) were Kazakhs, 39% ($n = 84$) were Russians, while the rest were representatives of other national ethnic groups (14% – 30 patients). The majority of patients (46.5 – 100 individuals) were followed due to IIA stage of the disease, and 19.1% ($n = 41$) of patients were followed with IIB stage. Third cancer stage held the third position (34 patients – 15.8%).

Conclusions: Prostate cancer is a disease which is likely to become more important in the perspective of the next few years. This is facilitated both by the introduction of screening program and by the aging of country population with the adoption of habits and lifestyle typical of the population of the developed countries of the world. In this regard, it appears to be interesting to study the patterns of disease distribution in order to plan programs aimed at an early identification, timely treatment and rehabilitation.

Key words: prostate cancer, cancer stage, Semey region, cancer screening, PSA.

Түйіндеме

СЕМЕЙ АЙМАҒЫ БОЙЫНША АТАЛЫҚ БЕЗ ОНЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫ

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Маржан А. Даулетьярова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Малколм А. Мур²,

Асхат А. Кабыкенов³, <http://orcid.org/0000-0002-8644-2859>

Ерганат О. Сабеков³, <http://orcid.org/0000-0002-7934-8610>

Данияр Т. Раисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Обырды алдын алу бойынша Азия-Тынық мұхит ұйымы, Кореялық Обыр
Орталығы, Координация бойынша директор, Гоянг, Корея;

³ Семей қаласының аймақтық онкологиялық диспансері,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Әлем бойынша ер адамдар қатарында қуықасты безінің қатерлі ісігі барлық онкологиялық аурулардың ішінде 2 орын алады. Сонымен қатар тұрғындары әйел адамдар санымен аурушаңдылық көрсеткіші бойынша простата обыры - өкпе обыры, сүт безі, колоректальді обырдан кейінгі төртінші орында тұр. Аталық без обыры тұрғындардың өміршеңдігі жоғары әлемнің дамыған елдерінде көбірек таралған, бірақ Азия елдерінде сирек кездеседі, себебі ол өзге локализация обырлары: өкпе, асқазан, бауыр, өңеш, колоректальдіден кейін алтыншы орында. Өкінішке орай Орта Азия елдерінде қолжетімді ғылыми ақпарат базаларында аталық без обырының эпидемиологиясы жайлы мағлұмат үстіртін берілген, бұл біздің зерттеуіміздің өзектілігін айқындайды.

Мақсаты: Семей қаласы Аймақтық онкологиялық диспансерде тізімде тұрған науқастардың 2 жыл аралығында (2015-2016 жылдар) қуықасты безі қатерлі ісігінің таралу заңдылығын бағалау.

Материалдар мен әдістер. Бұл зерттеу дизайны көлденең. Қойылған мақсатқа жету үшін Семей қ. аймақтық онкологиялық диспансерде қуықасты безі қатерлі ісігімен тіркелген науқастардың арасында медициналық құжаттарды арнайы талдауы жүргізілді.

Зерттеу әдістері - 2015 жылдың 1 қаңтарынан бастап 2016 жылдың 31 желтоқсанына дейінгі кезеңде простата қатерлі ісігінің барлық жағдайлары туралы мәліметтерді көшіру. Біз АБО-ның жыныстық, этникалық және морфологиялық ерекшеліктерін зерттедік. Нәтижелерді статистикалық өңдеу SPSS (әлеуметтік ғылымдарға арналған статистикалық пакет) статистикалық пакетін пайдалана отырып, Windows үшін 20.0 нұсқасы (Семейдің ММУ) арқылы жүргізілді. Пирсонның Хи-квадрат номиналды айнымалылары екі тәуелсіз топтарын салыстыру кезінде пайдаланылды. Топтар арасындағы айырмашылықтар 5% маңызы болса, сенімді деп саналды ($p < 0,05$).

Нәтижелер: Зерттелген уақыт аралығында, Семей қаласы Аймақтық онкологиялық диспансер мәліметі бойынша қуықасты безі қатерлі ісігімен 215 жағдай тіркелген, соның ішінде 35 жағдай өліммен аяқталған. Науқастардың көпшілігі (161-74,9%) 60-79 жас аралығына кіреді. Этникалық құрамы бойынша қазақтар 47 %, орыстар 39% , басқа ұлт өкілдері 14 % құраған. Науқастардың көпшілігі (46,5%) II А кезеңінде, ал 19,1% II В кезеңінде бақылауға алынған. III кезеңдегі науқастар, кездесу жиілігі бойынша 3 орында тұр (34 науқас – 15,8%).

Қорытынды: Қуықасты безі қатерлі ісігі ауру өзектілігі алдағы жылдары тек қана жоғарылайды. Бұған әлемдік дамыған мемлекеттерге тән, скрининг бағдарламасының енгізілуі, урбанизация, өмір сүру салты мен әдеттерінің қалыптасуы ықпал етеді. Осыған орай ауруды ерте анықтау, уақытылы емдеу мен қалпына келтіру үшін осы аурудың таралу заңдылығын игеру бойынша бағдарламаларды жоспарлау.

Түйінді сөздер: қуықасты безі қатерлі ісігі, қатерлі ісік кезеңі, Семей аймағы, ұатерлі ісік скринингі, ПСА.

Библиографическая ссылка:

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Мур М.А., Кабыкенов А.А., Сабеков Е.О., Раисов Д.Т. Эпидемиология рака предстательной железы в Семейском регионе Восточно-Казахстанской области // Наука и Здравоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 32-44.

Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Moore M.A., Kabikenov A.A., Sabekov E.O., Raisov D.T. Epidemiology of prostate cancer in Semey region of East Kazakhstan region. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 32-44.

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Мур М.А., Кабыкенов А.А., Сабеков Е.О. Раисов Д.Т. Семей аймағы бойынша аталық без обырының эпидемиологиясы Шығыс Қазақстан облысы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 32-44.

Введение

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, из числа онкологических заболеваний во всем мире наиболее часто диагностируются:

- Рак легких (1,82 миллионов человек, 13% от общего числа случаев);
- Рак молочной железы (1,67 миллиона человек, 11,9% от общего числа случаев);
- Колоректальный рак (1,36 миллиона человек, 9,7% от общего числа случаев);
- Рак предстательной железы (1,11 миллиона человек, 7,9% от общего числа случаев) [14].

Из общего числа новых случаев заболевания (7.427.148), наиболее типичными локализациями рака у мужчин являются:

- Рак лёгкого (1,2 миллиона человек, 16,7% от общего числа случаев);
- Рак простаты (1,11 миллиона человек, 15% от общего числа случаев);
- Колоректальный рак (0,75 миллиона человек, 10% от общего числа случаев [24].

Эта же локализация рака у мужчин является и основной причиной смертности вследствие онкопатологий. В среднем, у мужчин заболеваемость и смертность вследствие раковых заболеваний несколько

выше, чем у женщин (53% и 57% от общего числа случаев, соответственно) [29].

Во всем мире у мужчин, рак легких имеет наиболее высокий уровень стандартизированных по возрасту коэффициентов заболеваемости и смертности (34,2 и 30,0 на 100.000 населения, соответственно). Рак предстательной железы (РПЖ) лишь незначительно уступает раку легких: стандартизированный коэффициент заболеваемости составляет 31,1 на 100.000 населения. Однако стандартизированный коэффициент смертности вследствие рака предстательной железы значительно уступает аналогичному показателю при раке легких и равен 7,8 на 100.000 населения. Причиной этого служит более благоприятный прогноз в плане выживаемости для пациентов, страдающих раком простаты [30].

Болезненность является другим показателем, позволяющим оценить бремя онкологических заболеваний. По своей сути, показатель болезненности отображает количество людей, у которых был диагностирован рак и которые были живы к концу определенного промежутка времени [8]. Так, глобальная болезненность раком по итогам последних 5 лет составила 32,6 миллиона человек. По этому показателю на первом месте стоит рак молочной железы (6,3 миллиона человек), даже с учетом обоих полов. На втором месте находится рак предстательной железы (3,9 миллиона человек), на третьем – колоректальный рак (3,5 миллиона человек) [29]. Болезненность является интегрированным показателем, позволяющим оценить заболеваемость и степень выживаемости.

Отмечается связь частоты развития рака со старением человека: в возрастной страте 40-44 летних отмечается 150 случаев на 100.000 населения, а в страте 60-64 летних – свыше 500 случаев на 100.000 населения. До достижения 50-летнего возраста частота рака у женщин выше, чем у мужчин, а после 60 лет мужчины болеют онкологическими заболеваниями значительно чаще, чем женщины. Такое гендерное неравенство обусловлено тем, что рак шейки матки и рак молочной железы (две основные локализации рака у женщин) имеют более раннее начало,

чем другие распространенные формы рака. У мужчин старше 60 лет основными локализациями рака становятся рак легких и рак предстательной железы [9].

Рак предстательной железы наиболее распространен в развитых странах мира, где отмечается большая продолжительность жизни населения. Так, в странах Северной Америки заболеваемость раком предстательной железы имеет наиболее высокие значения – 28,3% от заболеваемости всеми онкологическими новообразованиями у мужского населения. При этом рак простаты стоит на втором месте среди причин смертности от онкологических новообразований у мужчин (9,4%), уступая лишь раку легких [28]. На долю стран Северной Америки приходится 23,4% всех новых случаев данного заболевания в мире (2 место) и только 11,1% всех смертей (5 место в мире) [6].

В регионе Океании, к которой принадлежат две индустриально развитые страны – Австралия и Новая Зеландия – рак предстательной железы также является основной локализацией рака у мужчин и на его долю приходится 30,4% от всех случаев заболеваемости. В этом регионе мира рак простаты лидирует и в общей структуре онкологической заболеваемости с учетом обоих полов (16,8%), опережая рак молочной железы, который стоит на первом месте по общей заболеваемости в странах Европы и Северной Америки [10]. Одновременно в странах Океании отмечается и более высокая смертность от рака предстательной железы среди мужчин (13,1%), что, по-видимому, связано с его большей распространенностью. Тем не менее, как и в странах Европы и Северной Америки, рак простаты уступает раку легких в общей структуре смертности мужского населения от онкологических новообразований [31].

В странах Латинской Америки, чей уровень экономического развития ниже стран Европы и Северной Америки, рак предстательной железы является наиболее частой локализацией раков у мужского населения (28,6%) и разделяет первую позицию с раком молочной железы в плане общей заболеваемости с учетом обоих полов. Однако

в отличие от экономически развитых стран, рак простаты лидирует в качестве основной причины смертности мужского населения (16,4%), опережая даже рак легких (15%) [18]. Этот регион стоит на третьем месте в мире по числу новых случаев заболевания и новых случаев смертей от рака предстательной железы (13,7% и 16,7%, соответственно) [15].

В странах арабского мира (Ближний Восток и Северная Африка) рак предстательной железы по заболеваемости находится на втором месте (10,7%) после рака легких среди всех злокачественных новообразований у мужчин. В структуре смертности вследствие раковых заболеваний рак предстательной железы занимает третье место (8,2%), уступая раку легких и печени [6].

Страны Центральной и Восточной Азии являются наиболее густонаселенным регионом мира, где на долю Индии приходится 18% мирового населения, а на долю Китая – 19%. Интересно отметить, что в этом регионе картина заболеваемости и смертности от рака предстательной железы полностью отличается от других регионов мира. Так, по заболеваемости рак простаты находится на шестом месте (4,9%) после раков других локализаций: легких, желудка, печени, колоректального рака и рака пищевода. Меньший удельный вес рака предстательной железы отмечается и в общей структуре смертности от онкологических новообразований у мужчин, где рак простаты занимает 8 место (2,8%) после рака легких, печени, желудка, пищевода, колоректального рака, лейкозов и рака поджелудочной железы [11;25;19].

Наконец, в беднейшем регионе мира – странах Африки южнее Сахары – рак предстательной железы по заболеваемости мужского населения онкопатологиями значительно опережает раки других локализаций (20,3%). На втором и третьем месте в структуре заболеваемости мужчин находятся рак печени и саркома Капоши (9,7% и 9,2%, соответственно). Однако в отличие от более развитых стран мира, смертность от рака простаты (18,8%) также значительно опережает раки других локализаций (рак печени – 11,9% и саркому Капоши – 8,1%). В пересчете на 100.000 населения,

стандартизованный коэффициент заболеваемости раком простаты в этом регионе мира составляет 27,9, а смертности – 20,9 [17;13;21]. Для сравнения, в странах Европы и Северной Америки стандартизованный коэффициент заболеваемости раком простаты значительно выше, а смертности – значительно ниже, чем в странах Африки южнее Сахары. Так, стандартизованный коэффициент заболеваемости раком предстательной железы в странах Европы составляет 64,0, а в странах Северной Америки – 97,2 в пересчете на 100.000 населения. В то же время, стандартизованный коэффициент смертности от этого заболевания в странах Европы равен 11,3, а в странах Северной Америки – 9,8 в пересчете на 100.000 населения [32; 20].

В целом, наиболее высокие значения стандартизованного коэффициента заболеваемости раком предстательной железы отмечаются в Австралии и Новой Зеландии (111,6 на 100.000 населения), а самые низкие – в Индии (6 на 100.000) [32;20]. Что касается этнических закономерностей заболеваемости раком предстательной железы, то к нему наиболее предрасположены американцы африканского происхождения (180 на 100.000 населения), что, по-видимому, связано с воздействием генетических факторов. Эта же этническая группа имеет и наиболее высокий уровень стандартизованного коэффициента смертности вследствие рака предстательной железы (27 на 100.000 населения), даже с учетом поправок на социально-экономические факторы [14; 23].

Целью данного исследования явилось изучение нозологической структуры рака предстательной железы у пациентов, состоящих на учете в Региональном онкологическом диспансере г. Семей за период 2 лет (2015-2016 годы).

Материалы и методы

Дизайн данного исследования был поперечным ретроспективный [1].

Для достижения поставленной цели нами был проведен анализ официальной медицинской документации пациентов, наблюдающихся с раком предстательной железы (РПЖ) в Региональном онкологическом диспансере г. Семей Восточно-

Казахстанской области. На первом этапе выполнялась выкопировка данных из медицинских карт и историй болезней всех, зарегистрированных случаев рака предстательной железы, в период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2016 года. На следующем этапе данные сверялись и выверялись для исключения дублирующих случаев, так как часть пациентов госпитализировалась в стационар неоднократно. По итогам первого и второго этапов нами была получена база, состоящая из результатов медицинских обследований 215 пациентов с РПЖ. Нами изучались возрастно-половые, этнические и морфологические особенности РПЖ.

На следующем этапе исследования мы сформировали компьютерную базу данных, проверив ее на наличие ошибок и неточностей. Хи-квадрат Пирсона использовался при сравнении двух независимых групп номинальных переменных. Различия между группами считались достоверными, если имели 5% уровень значимости ($p < 0,05$)

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей) [2].

Тема исследования была одобрена Этическим Комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей (Протокол № 4 от 14.10.2015 г.).

Имеется информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Результаты исследования

За изучаемый период (с 1 января 2015 года по 31 декабря 2016 года) по данным Регионального онкологического диспансера г. Семей было зарегистрировано 215 случаев заболевания раком предстательной железы, из них 35 случаев со смертельным исходом. Большинство пациентов (161 человек – 74,88%) входило в возрастную группу от 60 до 79 лет. Из общего числа пациентов, только 1 (0,47%) находился в возрасте до 50 лет, в возрасте от 50 до 59 лет – 32 пациента (14,88%), а в возрасте 80 лет и старше – 21 пациент (9,77%).

По этническому составу, казахи составили 47% ($n=101$), русские – 39% ($n=84$), а представители других национальных групп составили 14% ($n=30$). По своей профессиональной принадлежности, подавляющее большинство пациентов – 65,1% ($n=140$) были пенсионерами, что соответствует возрастному составу данной выборки. На втором месте стояли рабочие (15,3%), затем – служащие (7,4%) и безработные (5,6%). Меньше всего пациентов было в группах индивидуальных предпринимателей (4,7%) и представителей иных профессий (1,9%).

Распределение пациентов по клиническим стадиям заболевания согласно действующей классификации представлено на рисунке 1.

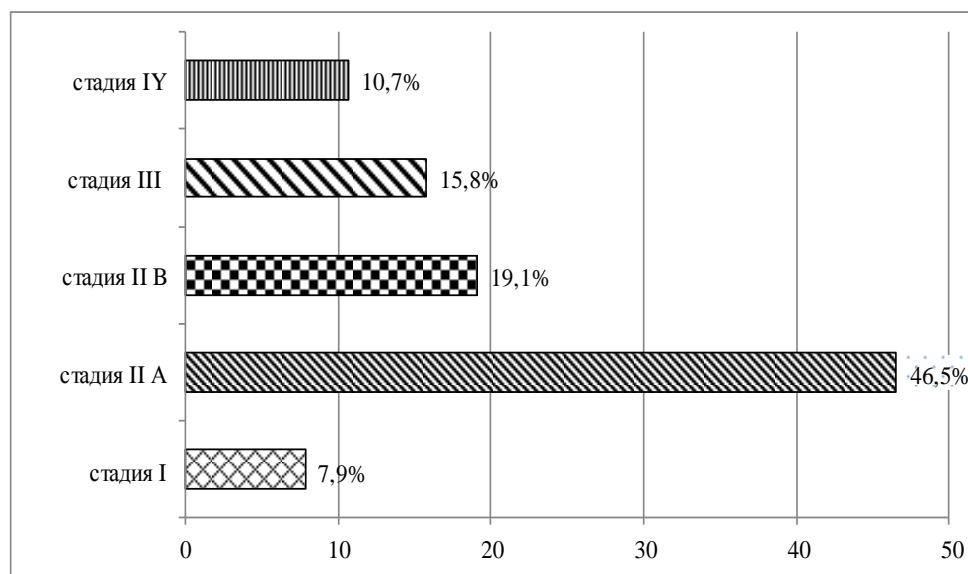


Рисунок 1. Распределение пациентов по стадиям РПЖ.

Как видно из рисунка, большинство пациентов (46,5%–100) состояли на наблюдении со IIA стадией заболевания, а 19,1% (n=41) пациентов – со IIB стадией. На третьем месте по встречаемости находилась III стадия (34 пациента – 15,8%). В целом, на совокупную долю III и IV стадий рака приходилось чуть

больше четверти всех пациентов (26,5%). В тоже время, на долю II стадии рака (IIA и IIB) приходилось 65,6% от общего числа пациентов, а на долю I стадии – лишь 7,9%.

На рисунке 2 оказано распределение пациентов по размеру первичной опухоли согласно классификации TNM.

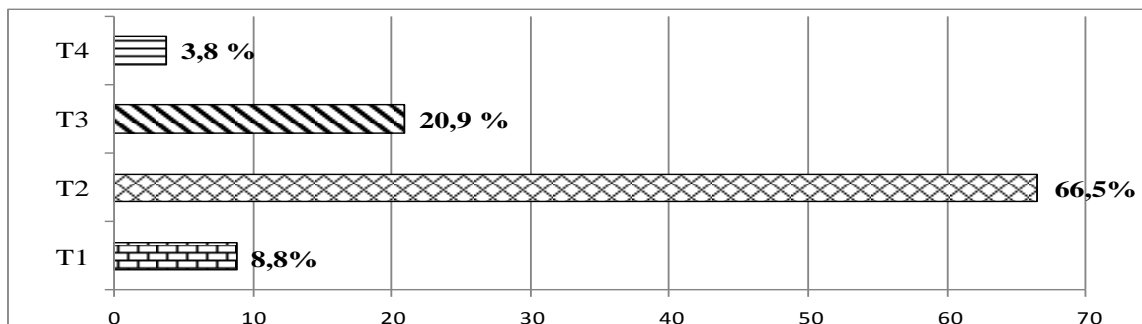


Рисунок 2. Распределение пациентов по размеру первичной опухоли.

Как видно из рисунка 2, у 66,5% (n=143) пациентов была диагностирована опухоль, ограниченная пределами простаты, что соответствовало стадии T2 по классификации TNM. У 20,9% (n=45) опухоль выходила за пределы простаты (стадия T3), а у 8,8% (n=19) пациентов была клинически неочевидная опухоль, не пальпируемая и не выявляемая при помощи визуальных исследований (стадия T1). Не отмечалось статистически значимых различий в распределении пациентов из различных возрастных групп по распространенности первичной опухоли.

Для анализа гистопатологических закономерностей распределения рака предстательной железы, мы представили

степень дифференцировки опухоли по системе Глисон (Д.Глисон, 1974): (1) Gleason X – дифференцировка не может быть определена; (2) Gleason score 2-6 – высокодифференцированная опухоль, (3) Gleason score 7 – умеренно-дифференцированная опухоль и (4) Gleason score 8-10 – низкодифференцированная опухоль.

Согласно этой классификации, большинство пациентов – 47% (n=101), имели умеренно-дифференцированную опухоль по системе Глисон (Gleason score 7), а на долю опухолей с низкой и высокой степенями дифференцировки приходилось 22,3% и 28,8%, соответственно (рисунок 2).

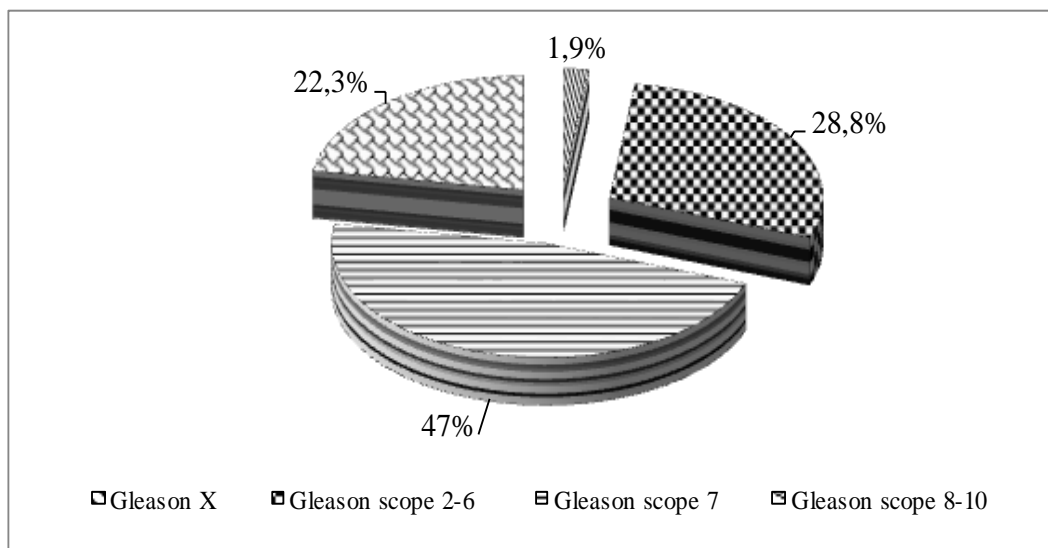


Рисунок 3. Распределение пациентов с раком предстательной железы по степени дифференцировки опухоли.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании основной гистологической формой РПЖ была аденокарцинома (98,1% – 211 пациентов).

В таблице 1 представлено распределение пациентов по уровню сывороточного ПСА. С этой целью, мы разбили всех пациентов на 3 категории: ПСА менее 10 нг/мл, ПСА от 10 до 20 нг/мл и ПСА свыше 20 нг/мл [27].

Таблица 1.

Распределение пациентов по уровню сывороточного ПСА.

Уровень концентрации ПСА в сыворотке крови пациентов	Абс.	%
менее 10 нг/мл	82	38,1
10-20 нг/мл	75	34,9
более 20 нг/мл	58	27
Итого	215	100

В нашем исследовании прорастание опухоли за пределы простаты (стадии Т3 и Т4) отмечалось у 24,7% пациентов, а ПСА свыше 20 нг/мл – у 27%.

Обсуждение результатов

В целом, в нашем исследовании возрастная структура пациентов с РПЖ, соответствует результатам других исследований. Так, в Республике Беларусь отмечается 3-4-кратный рост заболеваемости среди лиц пожилого и преклонного возраста (175,3 на 100.000 населения среди лиц 60-64 лет и 460,2 на 100.000 населения среди лиц 70-74 лет) [4]. В Российской Федерации показатель прироста заболеваемости РПЖ в 2010 году составил 181,76 для лиц 60-69 лет и 113,5 для лиц 70 лет и старше [5].

Как известно, аденокарцинома является преобладающей гистологической формой рака предстательной железы [12]. Необходимо отметить, что в нашем исследовании основной гистологической формой РПЖ была также аденокарцинома (98,1% – 211 пациентов).

Анализ распределения РПЖ по стадиям показал, что на долю I-II стадий приходится 73,5% пациентов. Для сравнения, в Российской Федерации по данным 2010 года на долю локализованного рака предстательной железы (I-II стадии) приходилось 44,8% пациентов [5], местно-распространенного рака (III стадия) – 34,9%, а метастатического рака (IV стадия) – 18,5%. В

2007-2011 гг. в Республике Беларусь на долю I-II стадии РПЖ приходилось 36,67% пациентов, III стадии – 42,54%, а метастатической IV стадии – 20,79% [4].

Таким образом, можно сделать вывод, что запуск скрининговой программы на рак предстательной железы в 2013 году оказал свое благотворное влияние на структуру заболеваемости в Республике Казахстан, так как на долю местно-распространенных стадий рака приходится большее количество пациентов, чем в соседних странах.

Необходимо отметить, что во всем мире резкий скачок заболеваемости РПЖ сопряжен с внедрением исследования простат-специфического антигена (ПСА) в качестве программы скрининга [7]. В настоящее время темпы роста заболеваемости раком предстательной железы в развитых странах мира значительно снизились, однако введение скрининговой программы по выявлению этого рака посредством исследования ПСА приводит к резкому росту заболеваемости в каждой стране мира, которая внедряет скрининг [16]. В дальнейшем широкий охват мужского населения скрининговыми исследованиями на ПСА способствует и снижению смертности от рака простаты по причине его более раннего выявления [22].

В целом, уровень ПСА коррелирует с агрессивностью рака простаты: при концентрации ПСА до 10 нг/мл риск диссеминации опухоли равен 0%, в то время как при уровне свыше 50 нг/мл экстракапсулярная инвазия присутствует в 80% случаев, а поражение регионарных лимфатических узлов – в 66% [26]. В нашем исследовании прорастание опухоли за пределы простаты (стадии Т3 и Т4) отмечалось у 24,7% пациентов, а ПСА свыше 20 нг/мл – у 27%, что совпадало с данной закономерностью.

Скрининг на рак предстательной железы внедрялся в Казахстане поэтапно, начиная с 2013 года, в 11 из 16 регионов. Всего за период 2013-2015 годов были обследованы 325.476 мужчин, что способствовало выявлению 3187 случаев рака предстательной железы в пилотных регионах. Из них, I-II стадии заболевания отмечались в 59,3% случаев, а III-IV – в 40,7%. Одновременно, в 5

регионах, где не проводились обследования мужчин на уровне ПСА, было выявлено 1590 случаев заболевания, из них на I-II стадиях – 40,3%, а на III-IV – 59,7%. До начала скрининговой программы, заболеваемость раком простаты в пилотных регионах составляла 6,0 на 100.000 населения или 316 впервые выявленных случаев в год. В 2013 году, после запуска скрининговой программы, заболеваемость РПЖ в этих же регионах повысилась до 10,2 на 100.000 населения, или 652 впервые выявленных случаев. В относительных цифрах темп прироста впервые выявленных случаев рака составил 41,2%, в то время как в абсолютных – 51,5%. В тех областях Казахстана, где не было внедрено исследование ПСА, заболеваемость в 2012г и 2013 г была одинаковой и составила 4,6 на 100.000 населения. В 2014 году показатель заболеваемости РПЖ в пилотных регионах скрининга составлял 10,6 на 100.000 населения, а в регионах «традиционной диагностики» – 3,0 на 100.000 населения, что в абсолютных цифрах составило 1097 и 193 впервые выявленных случаев рака. В то же время, показатель отношения смертности к заболеваемости для пилотных регионов составил 25,5%, что было существенно ниже, чем для регионов «традиционной диагностики», где этот показатель был равен 46,7%. Одновременно отмечалось смещение возрастного пика выявления РПЖ с 70-74 лет в 2012г, на 60-64 года в 2013-2015 годах, что совпадало с возрастом пациентов, подлежащих скрининговому обследованию [3].

Заключение

В рамках Казахстанской популяции, рак простаты является заболеванием, актуальность которого будет только возрастать в перспективе ближайших лет. Этому способствует как внедрение скрининговой программы, так и урбанизация населения страны с укоренением привычек и образа жизни, характерного для населения развитых стран мира. В связи с этим, представляет интерес изучение закономерностей распределения данного заболевания для планирования программ, направленных на его раннее выявление, своевременное лечение и реабилитацию. Необходимо проведение дальнейших

исследований, направленных на оценку морфологических, социо-демографических и клинических факторов риска этого заболевания в зависимости от его исходов в плане выживаемости и смертности.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Вклад авторов: Е. Оспанов, Ю. Семенова, Ш. Токанова, М. Даулетьярова, А.Кабыкенов, Е. Сабеков, Д.Раисов - провели выкопировку данных, формирование базы данных исследования, их статистическую обработку и написание шаблона статьи.

Т. Адылханов и М. Мур - осуществляли общий контроль за ходом исследования и корректировка окончательной версии статьи.

Финансирование: Авторы не получали никакого финансирования для проведения данного исследования.

Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е. Оспанова «Совершенствование методов диагностики рака предстательной железы на основе изучения его эпидемиологических и иммуногистохимических особенностей» на соискание степени доктора PhD.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здоровье. 2015. № 2. С. 5-18.
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здоровье. 2016. № 1. С. 7-23.
3. Ишкинин Е.И., Жылкайдарова А.Ж., Нурғалиев Н.С., Ошибаева А.Е. Первые результаты скрининга рака предстательной железы. Вестник КазНМУ. 2016. №1. С.595-598
4. Суконко О.Г., Красный С.А., Океанов А.Е., Моисеев П.И., Поляков С.Л., Евмененко А.А., Тарендь Д.Т. Рак Предстательной Железы В Республике Беларусь: Вчера, Сегодня, Завтра. Здоровье (Минск). 2013. №11. С. 34-42
5. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации.

Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С.6-7

6. Anton-Culver H., Chang J., Bray F., Znaor A., Stevens L., Eser S., Silverman B., Nimri O., Pavlou P., Charalambous H., Demetriou A., Ward K., Ziogas A. Cancer burden in four countries of the Middle East Cancer Consortium (Cyprus; Jordan; Israel; Izmir (Turkey)) with comparison to the United States surveillance; epidemiology and end results program. *Cancer Epidemiol.* 2016 Oct;44:195-202

7. Barry M.J., Simmons L.H. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am.* 2017 Jul;101(4):787-806

8. Bray F., Jemal A., Grey N et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* (2012). 13:790–801.

9. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.* (2013). 132:1133–1145.

10. Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J. et al. (2012). International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 61:1079–1092

11. Chimed T., Sandagdorj T., Znaor A., Laversanne M., Tseveen B., Genden P., Bray F. Cancer incidence and cancer control in Mongolia: Results from the National Cancer Registry. 2008–12. *Int J. Cancer.* 2017. Jan 15;140(2):302-30

12. Cuzick J., Thorat M.A., Andriole G., Brawley O.W., Brown P.H., Culig Z., Eeles R.A., Ford L.G., et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):e484-92

13. Ekanem I.O., Parkin D.M. Five year cancer incidence in Calabar, Nigeria (2009–2013). *Cancer Epidemiol.* 2016 Jun;42:167-72

14. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik Metal. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2013. No.11 [Internet]. Lyon: IARC. Доступно:<http://globocan.iarc.fr>

15. Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al., eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X [electronic version]*. Lyon: IARC. 2013. Доступно: <http://ci5.iarc.fr>

16. Gasnier A., Parvizi N. Updates on the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Br J Radiol.* 2017. May 30:20170180

17. Geng E.H., Hunt P.W., Diero L.O. et al. Trends in the clinical characteristics of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. 2011. *J. Int AIDS Soc.* 14:46

18. Global Initiative for Cancer Registry Development in Low- and Middle-Income Countries. Доступно:<http://gicr.iarc.fr/>

19. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017. Apr 1;3(4):524-548

20. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015. Jul;1(4):505-27

21. Korir A., Okerosi N., Ronoh V., Mutuma G., Parkin M. Incidence of cancer in Nairobi, Kenya (2004–2008). *Int J Cancer.* 2015. Nov 1; 137(9):2053-9

22. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent changes in prostate cancer screening practices and prostate cancer epidemiology. *J Urol.* 2017 May 25

23. Medhanie G.A., Fedewa S.A., Adissu H., DeSantis C.E., Siegel R.L., Jemal A. Cancer incidence profile in sub-Saharan African-born blacks in the United States: Similarities and differences with US-born non-Hispanic blacks. *Cancer.* 2017 Apr 13

24. Omran A.R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q.* 1971 49:509–538. 2307/3349375 PMID:5155251

25. Pan R., Zhu M., Yu C., Lv J., Guo Y., Bian Z., Yang L., Chen Y., Hu Z., Chen Z., Li L., Shen H. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Cancer Incidence and Mortality: A Cohort Study in China, 2008–2013. *Int J Cancer.* 2017 Jun 8.

26. Pezaro C., Woo H.H., Davis I.D. Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J.* 2014. May;44(5):433-40

27. Printz C. Early-stage prostate cancer, PSA screening rates decline. *Cancer*. 2016 Mar 15;122(6):825

28. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015 Mar;65(2):87-108

29. WHO. Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO. 2011. Доступ: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/

30. WHO (). The top 10 causes of death. 2013. Доступно: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (Дата обращения: 22 мая 2018 года)

31. WHO Mortality Database. Доступно: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html (Дата обращения: 22 мая 2018 года)

32. World Cancer Report. 2014. С. 17. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports> (Дата обращения: 22 мая 2018 год)

References:

1. Grjibovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnie (odnomomentnye) issledovaniya v zdravoohranenii [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka I Zdravoohranenie* [Science and Healthcare]. 2015. №2. P. 5-18. [in Russian]

2. Grjibovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispol'ovaniyem paketov statisticheskikh program Statistica I SPSS [Descriptive statistics using STATISTICA and SPSS Software]. *Nauka I Zdravoohranenie* [Science and Healthcare]. 2016. №1. P. 7-23. [in Russian]

3. Ishkinin Ye.I., Zhylkaidarova A.Zh., Nurgaliev N.S., Oshibayeva A.E. Pervye rezultaty skrininga raka predstatelnoy zhelezy [First results of prostate cancer screening]. *Vestnik KazNMU* [Annals of KazNMU]. 2016. №1. pp.595-598 [in Russian]

4. Sukonko O.G, Krasny S.A., Okeanov A.E., Moiseyev P.I., Polyakov S.L., Yaumenenka A.A., Tarend' D.T. Rak predstatelnoy zhelezy v Respublike Belarus: Vchera, Segodnya, Zavtra [Prostate cancer in the Republic of Belarus: Yesterday, Today and Tomorrow].

Zdravoohranenie (Minsk) [Healthcare (Minsk)]. 2013. №11. pp. 34-42 [in Russian]

5. Chissoy V.I., Rusakov I.G. Zaboлеваemost rakom predstatelnoy zhelezy v Rossiyskoy Federacii [Prostate cancer morbidity in Russian Federation]. *Eksperimentalnaya I klinicheskaya urologiya* [Experimental and clinical urology]. 2011. №2-3. pp.6-7. [in Russian]

6. Anton-Culver H, Chang J, Bray F, Znaor A, Stevens L, Eser S, Silverman B, Nimri O, Pavlou P, Charalambous H, Demetriou A, Ward K, Ziogas A. Cancerburden in four countries of the Middle East Cancer Consortium (Cyprus; Jordan; Israel; Izmir (Turkey)) with comparison to the United States surveillance; epidemiology and end results program. *Cancer Epidemiol*. 2016 Oct;44:195-202

7. Barry M.J., Simmons L.H. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):787-806

8. Bray F., Jemal A., Grey N. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.*, 2012;13:790–801

9. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer.*, 2013. 132:1133–1145

10. Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J. et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*, 2012. 61:1079–1092

11. Chimed T., Sandagdorj T., Znaor A., Laversanne M., Tseveen B., Genden P., Bray F. Cancerincidence andcancercontrol in Mongolia: Results from the National Cancer Registry 2008-12. *Int J Cancer*. 2017 Jan 15;140 (2): 302-30

12. Cuzick J., Thorat M.A., Andriole G., Brawley O.W., Brown P.H., Culig Z., Eeles R.A., Ford L.G., et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):e484-92

13. Ekanem IO, Parkin DM. Five yearcancerincidence in Calabar, Nigeria (2009-2013). *Cancer Epidemiol*. 2016 Jun;42:167-72

14. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik Metal. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC *Cancer Base*. 2013. No. 11 [Internet]. Lyon:IARC. Доступно:<http://globocan.iarc.fr>

15. Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al., eds. *Cancer Incidence in Five Continents*, 2013, Vol. X [electronic version]. Lyon: IARC. URL: <http://ci5.iarc.fr>
16. Gasnier A., Parvizi N. Updates on the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Br J Radiol.* 2017 May 30;20170180
17. Geng E.H., Hunt P.W., Diero L.O. et al.. Trends in the clinical characteristics of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. *J Int AIDS Soc*, 2011: 14:46
18. Global Initiative for Cancer Registry Development in Low- and Middle-Income Countries. URL: <http://gicr.iarc.fr/>
19. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1;3(4):524-548
20. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015 Jul; 1(4): 505-27
21. Korir A., Okerosi N., Ronoh V., Mutuma G., Parkin M. Incidence of cancer in Nairobi, Kenya (2004-2008). *Int J Cancer.* 2015. Nov 1; 137(9): 2053-9
22. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent changes in prostate cancer screening practices and prostate cancer epidemiology. *J Urol.* 2017 May 25
23. Medhanie G.A., Fedewa S.A., Adissu H., DeSantis C.E., Siegel R.L., Jemal A. Cancer incidence profile in sub-Saharan African-born blacks in the United States: Similarities and differences with US - born non - Hispanic blacks. *Cancer.* 2017. Apr 13.
24. Omran A.R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*, 1971: 49:509–538. 2307/3349375 PMID:5155251
25. Pan R., Zhu M., Yu C., Lv J., Guo Y., Bian Z., Yang L., Chen Y., Hu Z., Chen Z., Li L., Shen H; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Cancer Incidence and Mortality: A Cohort Study in China, 2008-2013. *Int J Cancer.* 2017 Jun 8.
26. Pezaro C., Woo H.H., Davis I.D. Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J.* 2014 May; 44(5): 433-40
27. Printz C. Early-stage prostate cancer, PSA screening rates decline. *Cancer.* 2016, Mar 15; 122(6): 825
28. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2): 87-108
29. WHO (2011). Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO. Доступ: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (Access date May, 22 2018)
30. WHO (2013). The top 10 causes of death. Доступно: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (Access date May, 22 2018)
31. WHO Mortality Database. Доступно: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html (Access date: May, 22 2018)
32. World Cancer Report. 2014. C. 17. <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports> (Access date: May, 22 2018)

Контактная информация:

Оспанов Ерлан Абеуханович – PhD докторант кафедры онкологии Государственного медицинского университета г. Семей. г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева 103;

E-mail: erlan-ospanov-87@mail.ru

Телефон: сот: 87470520980

Получена: 20 апреля 2018 / Принята: 22 мая 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.348-006.6-06-079.4+616.34-004.5]-089.86-06

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННОГО ПЕРФОРАЦИЕЙ, С УЧЕТОМ РИСКА НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

Александр И. Кондратюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-0959-5544>

Анатолий И. Коврыга¹

¹ Абдоминальное отделение с малоинвазивными технологиями,
Полтавский областной клинический онкологический диспансер,
г. Полтава, Украина

Резюме

Введение. В последние десятилетия во всем мире отмечен рост заболеваемости колоректальным раком, тяжелым осложнением которого является перфорация опухоли или разрыв стенки кишки проксимальнее новообразования. Перспективы улучшения результатов лечения осложненного колоректального рака требуют определения условий и создания оптимального алгоритма использования хирургических методик восстановления кишечного пассажа в сочетании с комплексным патогенетическим подходом, восстановлением нарушенного гомеостаза и функционального состояния органов и систем больного с последующей радикальной операцией, а также объективной оценки непосредственных и отдаленных результатов их совместного применения.

Целью исследования была разработка и внедрение дифференцированной тактики лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией, с учетом риска несостоятельности межкишечных анастомозов у пациентов в ситуациях, предполагающих выведение кишечной стомы.

Материалы и методы. Исследование носило клинический характер и основывалось на изучении результатов хирургического лечения 124 больных раком ободочной кишки, осложненным перфорацией, оперированных в Полтавском клиническом онкологическом диспансере (г. Полтава, Украина), в период с 2007 по 2017 гг., в возрасте от 26 до 80 лет, которые были разделены на 2 группы: группу сравнения и основную группу. В группу сравнения включены 66 больных, которые были оперированы с 2007 по 2012 гг. по общепринятым тактическим схемам лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией. В основную группу были включены 58 больных, лечившихся в период с 2013 по 2017 гг. Для оценки выраженности дисфункции или декомпенсации органов и систем и риска развития интра- и послеоперационных осложнений у больных группы сравнения использовали балльную шкалу оценки степени тяжести SAPS. Эффективность проведения комплекса детоксикационных мероприятий, подтверждалась изучением в динамике лейкоцитарного индекса интоксикации и пептидов средней молекулярной массы. Клиническую эффективность и безопасность разработанной технологии оценивали по следующим критериям: количество несостоятельных анастомозов, частота ранних послеоперационных осложнений, летальность, обусловленная интраабдоминальными осложнениями формирования анастомозов.

Результаты. При выборе объема оперативного вмешательства при перфорации опухолей следует ориентироваться на тяжесть общего состояния пациента, распространенность опухолевого процесса и форму перитонита, а также проводить оценку риска развития несостоятельности анастомоза. Для определения степени риска проведения одноэтапных операций при осложненном раке нами разработан индекс риска развития несостоятельности анастомозов. По данным проведенного анализа оптимальной считали сумму баллов $15 \pm 2,5$. У пациентов, степень тяжести состояния которых, по шкале SAPS, оценивается как легкая, а риск развития несостоятельности анастомозов при суммировании баллов не превышает 15, считаем

целесообразным выполнение одномоментных радикальных и паллиативных резекций ободочной кишки, в случаях тяжелого общего состояния больного при высоком (более 15 баллов) риске развития несостоятельности анастомоза, а также при обнаружении карциноматоза брюшины выполняли радикальные и паллиативные вмешательства с формированием первично-отсроченных тонко-толстокишечных и толсто-толстокишечных анастомозов. Оптимальным вмешательством при множественных диастатических перфорациях приводящей кишки считали субтотальную колэктомия с формированием илеостомы или с созданием первично-отсроченного илеосигмо- или илеоректоанастомоза. Сравнительная оценка ЛИИ и уровня ПСММ в динамике показала более быстрое купирование эндогенной интоксикации у пациентов основной группы. Общее число ранних послеоперационных осложнений в группе сравнения составило 27 (40,9%), в основной группе – 17 (29,3%), при этом гнойно-воспалительные осложнения случаев в группе сравнения составили 11(16,7%) и 5 (8,6%) в основной группе. В основной группе от перитонита не умер ни один больной, в группе сравнения – три пациента (5%).

Выводы. Разработанные методики прогнозирования несостоятельности анастомозов и хирургического лечения больных с раком ободочной кишки, осложненного перфорацией, достаточно эффективны, приводят к снижению уровня как непосредственных послеоперационных осложнений, так и послеоперационной летальности и могут быть широко использованы у данной категории больных.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, осложненный перфорацией, перитонит, несостоятельность анастомоза, первично-отсроченные анастомозы.

Summary

DIFFERENTIATED TACTICS OF TREATMENT OF COLON CANCER COMPLICATED BY PERFORATION, INCLUDING THE RISK OF COLON AND ENTEROCOLIC ANASTOMOSES FAILURE

Aleksandr I. Kondratyuk¹, <https://orcid.org/0000-0002-0959-5544>

Anatoliy I. Kovryga¹

¹ Department of Miniinvasive Abdominal Surgery
Poltava Regional Clinical Oncology Center,
Poltava, Ukraine

Introduction. In recent decades, the worldwide increase in the incidence of colorectal cancer (further on CRC) is noted. A serious complication of CRC is perforation of the tumor or rupture of the intestinal wall proximal to the neoplasm. Prospects for improving the results of treatment of complicated colorectal cancer require the definition of conditions and the creation of an optimal algorithm for using surgical techniques of restoring the intestinal passage in combination with a complex pathogenetic approach, restoring the disturbed homeostasis and functional state of the patient's organs and systems with subsequent radical surgery. Also an objective evaluation of immediate and long-term results of their joint application. The objective of the study were to develop and implement a differentiated tactics for treatment of colon cancer complicated by perforation, taking into account the risk of failure of anastomoses in situations involving the creation of the intestinal stoma.

Materials and methods. The study was of a clinical nature and based on a study of the results of the surgical treatment of 124 patients with colon cancer complicated by perforations operated in the Poltava Clinical Oncology Center (Poltava, Ukraine) between 2007 and 2017, in patients aged between 26 and 80, who were divided into 2 groups: the comparison group and the main group. The comparison group included 66 patients who were operated from 2007 to 2012, by the conventional tactical schemes of treatment of colon cancer, complicated by perforation. The main group included 58 patients who were

treated between 2013 and 2017. To assess the severity of dysfunction or decompensation of organs and systems and the risk of intra- and postoperative complications, the scale of severity assessment of SAPS were used in the comparison group. The effectiveness of the complex of detoxification activities were confirmed by the study of the leukocyte index of intoxication and peptides of average molecular weight in dynamics. The clinical efficacy and safety of the developed technology were assessed by the following criteria: the number of intact anastomoses, the frequency of early postoperative complications, the lethality due to intra-abdominal complications of anastomosis formation.

Results. When choosing the extent of surgery in perforative tumors, one should be guided by the severity of the patient's general condition, the prevalence of the tumor process and the form of peritonitis, and assessment of the risk of development of anastomosis insufficiency. To determine the degree of risk of one-stage operations in complicated cancer, we developed an index of the risk of development of anastomosis insufficiency. According to the analysis, the optimal score was $15 \pm 2,5$. In patients whose severity is assessed as light on the SAPS scale, and the risk of development of anastomosis failure when summing up the score does not exceed 15, we consider it adequate to perform one-stage radical and palliative resections of the colon, in cases of a severe general condition of the patient at a high risk (more than 15 points). The risk of developing an anastomosis failure, as well as the detection of peritoneal carcinomatosis, performing of radical and palliative interventions with the formation of primary-delayed small intestine-colon and colon-colon anastomoses. Optimal invasion in multiple diastatic perforations of inbound bowel were considered a subtotal colectomy with ileostoma formation or formation of primary-delayed ileo-sigmo or ileo-rectoanastomosis. Comparative evaluation of LEE and PSMM in dynamics showed quick coping of endogene intoxication in main group patients. Overall early postoperative complications in comparison group constituted 27 (40,9%), main group – 17 (29,3%), while inflammatory-suppurative complications in comparison group constituted 11(16,7%) and 5 (8,6%) in the main group. No patient died in the main group and in the comparison group three patients died (5%).

Conclusions: The developed methods for anastomoses failure and surgical treatment of the perforation complicated colon cancer patients are sufficiently effective and lead to a decrease of immediate postoperative complications and postoperative lethality and may be widely used in this category of patients.

Keywords: colon cancer, perforation complicated, peritonitis, anastomosis failure, primary-delayed anastomoses.

Түйіндеме

ШЕКАРАЛЫҚ АНАСТОМОЗДАРДЫҢ ДӘРМЕНСІЗДІГІ ҚАУПІН ЕСКЕРУМЕН ПЕРФОРАЦИЯМЕН АСҚЫНҒАН ТОҚШЕК ОБЫРЫН ЕМДЕУДІҢ ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ ТАКТИКАСЫ

Александр И. Кондратюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-0959-5544>

Анатолий И. Коврыга¹

¹ Кішіинвазивті технологиялармен абдоминалды бөлімше,
Полтава облыстық клиникалық онкологиялық диспансер,
Полтава қ., Украина

Кіріспе. Соңғы онжылдықта бүкіл дүние жүзінде колоректалды обырмен аурушандық өскені анықталды, ісік перфорациясы мен ішек қабырғаларының жарылуы проксималды жаңа өскіндер оның ауыр асқинулары болып табылады. асқынған колоректалды обырды емдеудің нәтижелерін жақсарту перспективалары кешенді патогенетикалық әдіспен үйлестіруде соңынан радикалды

отмен науқас ағзалары мен жүйелерінің қызмет ету жағдайларын және бұзылған гомеостазды қалпына келтірумен ішек пассажен қалпына келтірудің хирургиялық әдістемелерін пайдаланудың оңтайлы алгоритмін құру жағдайларды анықтауды, сол сияқты оларды бірге қолданудың тікелей және алыс нәтижелерін нақты бағалауды талап етеді

Ішек стомасын шығаруды қарастыратын жағдайлардағы науқастардағы ішекаралық анастомоздардың дәрменсіздігі қаупін ескерумен асқынған перфорациямен тоқішек обырын емдеудің дифференциалды тактикасын әдістеу және енгізу зерттеу **мақсаты** болды.

Материалдар мен әдістер. 2007- 2017 жж мерзімінде 26-80 жасқа дейінгі жастағы Полтава клиникалық онкологиялық диспансерінде (Полтава қ., Украина), операция жасалған перфорациямен асқынған тоқішек обырымен 124 науқасты хирургиялық емдеудің нәтижелерін зерделеуге негізделген клиникалық зерттеу 2 топқа бөлінді: салыстырмалы топ және негізгі топ. Салыстырмалы топқа 66 науқас енгізілді, олар перфорациямен асқынған тоқішек обырын емдеудің жалпы қабылданған тактикалық схемалары бойынша 2007-2012 жж. операция жасалды. Негізгі топқа 2013-2017 жж. мерзімінде емделген 58 науқас енгізілді. Салыстырмалы топ науқастарындағы интра – операциядан кейінгі асқынуларды дамыту қаупі мен ағзалар мен жүйелер декомпенсациялау немесе дисфункциялардың айқындылығын бағалау үшін SAPS ауырлық дәрежесін бағалаудың баллдық шкаласын пайдаланды. Детоксикациялық іс – шаралар кешенін өткізудің тиімділігі орташа молекулярлы массасы интоксикациясы және пептидтер лейкоцитарлы индексі қарқындылығында зерттеумен расталады. Мына критерилер бойынша клиникалық тиімділікті және әдістелген технологиялардың қауіпсіздігін бағалады: дәрменсіз анастомоздардың саны, ерте операциядан кейінгі жиілігі, анастомоздардың қалыптасуының сертті интраабдоминалды асқынулармен өлім-жітім.

Нәтижелер. Ісіктер перфорациясы кезіндегі шұғыл араласулар көлемін таңдау кезінде пациенттің жалпы жағдайы ауырлығына, ісік процессі және перитонит формасының таралуына бағытталуы керек, сол сияқты анастомоздың дәрменсіздігінің дамуы қаупін бағалау өткізілді. Асқынған обыр кезіндегі бір кезеңдік операциялар өткізудің қаупі дәрежесін анықтау үшін біз анастомоздардың дәрменсіздігінің даму қаупі индексіне әдістедік. Өткізілген талдамәліметтері бойынша $15 \pm 2,5$ баллдар сомасын оңтайлы деп санадық. Пациенттерде SAPS шкаласы бойынша олардың жағдайының ауырлық дәрежесі жеңіл ретінде бағаланады, анастомоздардың дәрменсіздігінің даму қаупі баллдарды қосқан кезде 15 аспайды, тоқішек біржолғы радикалды және паллиативті резекцияларын орындау жөнді деп санаймыз, сол сияқты ішперде карциноматозын кездестірген кезде алғашқы – кейінге қалдырылған жіңішке-тоқ ішек және тоқішек анастомоздарын қалыптастырумен радикалды және паллиативті араласулар орындады. алғашқы – кейінге қалдырылған илеосигмо- немесе илеоректоанастомозды құрумен немесе илеостоманы қалыптастырумен субтоталдыколэктомияны келтірілген ішектің көптеген диастатикалық перфорациялары кезінде оңтайлы араласулар деп санады. ЛИИ және ПСММ қарқынды деңгейін салыстырмалы бағалауы негізгі топтың пациенттеріндегі эндогенді интоксикация тезірек тоқтатуды көрсетті. Ерте операциядан кейінгі асқынулардың жалпы саны салыстыру тобында 27 (40,9%) құрады, негізгі топта - 17 (29,3%), салыстыру тобында ірің – ісу асқынулары кезінде 11(16,7%) және негізгі топта 5 (8,6%) құрады. Негізгі топта перитониттен бірде бір науқас өлген жоқ, салыстырмалы топта – үш пациент (5%).

Қорытындылар. Әдістелген анастомоздардың дәрменсіздігін және перфорациямен асқынған тоқішек обырымен науқастарды хирургиялық емдеу әдістері едәуір тиімді, тікелей операциядан кейінгі асқынулар ретінде деңгейін төмендетуге әкеледі, сол сияқты операциядан кейінгі өлім – жітім осы санаттағы науқастарда кең қолданылатын болады.

Кілт сөздер: тоқішек обыры, перфорациямен асқынған, перитонит, анастомоздың дәрменсіздігі, алғашқы –кейінге қалдырылған анастомоздар.

Библиографическая ссылка:

Кондратюк А.И., Коврыга А.И. Дифференцированная тактика лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией, с учетом риска несостоятельности межкишечных анастомозов // Наука и Здоровоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 45-59.

Kondratyuk A.I., Kovryga A.I. Differentiated tactics of treatment of colon cancer complicated by perforation, taking into account the risk of colon and enterocolic anastomoses dehiscence. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 45-59.

Кондратюк А.И., Коврыга А.И. Ішекаралық анастомоздардың дәріменсіздігі қаупін ескерумен перфорациямен асқынған тоқішек обырын емдеудің дифференциалды тактикасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 45-59.

Введение

В последние десятилетия во всем мире отмечен рост заболеваемости колоректальным раком, тяжелым осложнением которого является перфорация опухоли или разрыв стенки кишки проксимальнее новообразования. Эти больные поступают в экстренном порядке в ближайшие хирургические стационары. Некоторые авторы считают это осложнение вторичным следствием острой кишечной непроходимости [1, 11, 14, 15].

К настоящему времени предложены различные варианты радикальных операций, выполняемых в ургентном порядке по поводу осложненного колоректального рака, которые включают одномоментные обструктивные резекции толстой кишки с наложением проксимальной колостомы, двухмоментные резекции кишки с опухолью и наружным отведением кишечного содержимого, двухэтапные резекции толстой кишки с опухолью с предварительным внутренним отведением кишечного содержимого посредством обходного анастомоза. Нередко ввиду существенных метаболических изменений, прогрессирования опухолевого роста после первичного вмешательства, пациенты не дожидаются радикальной хирургической коррекции [3, 4, 7, 17, 19].

Паллиативные и симптоматические операции выполняются почти в 44% случаев, а послеоперационная летальность при этом достигает 46,5% [21]. Ряд хирургов [2, 13, 16] считает целесообразным выполнять многоэтапные оперативные вмешательства. Такой тактики придерживаются у больных с повышенным операционным риском, обусловленным тяжелым общим состоянием, выраженной интоксикацией, наличием декомпенсированных сопутствующих

заболеваний, в пожилом и старческом возрасте.

При хирургическом лечении осложненного колоректального рака отдаленные результаты остаются малоутешительными. По сравнению с комбинированными методами лечения колоректального рака (в первую очередь, с применением предоперационной лучевой терапии и/или адъювантной цитостатической терапией), при хирургическом вмешательстве (несмотря на высокую степень радикальности вмешательств), отмечается увеличение количества местных и региональных рецидивов со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости [9, 10, 18].

Ввиду всего вышеизложенного, перспективы улучшения результатов лечения осложненного колоректального рака настоятельно требуют определения условий и создания оптимального алгоритма использования хирургических методик восстановления кишечного пассажа в сочетании с комплексным патогенетическим подходом, восстановлением нарушенного гомеостаза и функционального состояния органов и систем больного с последующей радикальной операцией, а также объективной оценки непосредственных и отдаленных результатов их совместного применения.

Цель исследования – разработка и внедрение дифференцированной тактики лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией, с учетом риска несостоятельности межкишечных анастомозов у пациентов в ситуациях, предполагающих выведение кишечной стомы.

Материалы и методы исследования.

Исследование носило клинический характер и основывалось на изучении результатов хирургического лечения 124

больных раком ободочной кишки, осложненным перфорацией, оперированных в Полтавском клиническом онкологическом диспансере (г. Полтава, Украина), в период с 2007 по 2017 гг., в возрасте от 26 до 80 лет, которые были разделены на 2 группы: группу сравнения и основную группу. В группу сравнения включены 66 больных, которые были оперированы с 2007 по 2012 гг. по общепринятым тактическим схемам лечения рака ободочной кишки, осложненного перфорацией. В основную группу были включены 58 больных, лечившихся в период с 2013 по 2017 гг. По поводу рака ободочной кишки, осложненного перфорацией, с применением предлагаемого лечебно-тактического подхода.

Для оценки выраженности дисфункции или декомпенсации органов и систем и риска развития интра- и послеоперационных осложнений у больных группы сравнения использовали балльную шкалу оценки степени тяжести SAPS (Simplified Acute Physiology Score), предложенную Le Gall Jr. и соавт. (1984) [8]. Общее состояние больных определялось в первые два часа после госпитализации, и классифицировались как удовлетворительное, средней степени тяжести и тяжелое.

Эффективность проведения комплекса детоксикационных мероприятий, включавшего кишечный лаваж и колоносорбцию, а также санационные операции, подтверждалась изучением в динамике гематологических показателей, которые наиболее точно, на наш взгляд, отражают уровень эндогенной интоксикации (ЭИ): лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [12] и уровень пептидов средней молекулярной массы (ПСММ) в сыворотке крови

Клиническую эффективность и безопасность разработанной технологии оценивали по следующим критериям: количество несостоятельных анастомозов, частота ранних послеоперационных осложнений, летальность, обусловленная интраабдоминальными осложнениями формирования анастомозов.

На основании ретроспективного анализа историй болезней, данных литературы и основываясь на опыте, накопленном в клинике, мы выделили наиболее значимые

факторы риска несостоятельности анастомозов, которые были разделены на три группы: *факторы, определяемые при поступлении больного*: для оценки уровня выраженности дисфункции или декомпенсации органов и систем и прогноза развития интра- и послеоперационных осложнений при поступлении использовали: индекс Charlson, индекс массы тела, уровень общего белка, уровень эндогенной интоксикации (по В.К.Гостищеву), индекс риска операции и анестезии (ASA, в баллах); *факторы, определенные в ходе оперативного вмешательства*: наличие признаков разлитого перитонита, травматизация тканей, длительность операции и интраоперационная кровопотеря, инфицирование операционного поля; *факторы, определяющие течение послеоперационного периода*: микробная агрессия и воспаления, восстановление пассажа по ЖКТ и внутрикишечное дваление, системная артериальная гипотензия.

С целью разработки алгоритма сначала был выделен перечень переменных, рассматриваемых как потенциальные предикторы развития несостоятельности анастомозов: возраст больного; наличие осложнений течения заболевания; наличие сопутствующих заболеваний; индекс массы тела; наличие признаков перитонита; наличие расширения приводящего отдела кишки; уровень общего белка; уровень гемоглобина; ЛИИ.

Для определения степени риска проведения одноэтапных операций при осложненном раке нами разработан индекс риска развития несостоятельности анастомозов (табл. 1).

По данным проведенного анализа оптимальной является сумма баллов $15 \pm 2,5$. У больных, имеющих сумму баллов менее 18, по нашему мнению, возможно выполнение одноэтапных операций.

Больные обеих групп оперированы после проведения интенсивной предоперационной подготовки в срочном порядке.

Хирургическая тактика у больных обеих групп различалась в зависимости от распространенности инфекционного процесса.

Таблица 1.

Балльная оценка риска формирования первичных анастомозов при осложненном раке ободочной кишки.

К-во баллов Критерий	1 балл	2 балла	3 балла
Стадия опухолевого процесса, локализация опухоли	T ₂ , правая половина	T ₃ , левая половина	T ₄ , левая половина
Индекс Charlson;	< 65 лет	70-75 лет	>75 лет
Стенозирование прсвета	компенсированная	субкомпенсированная	декомпенсированная
Индекс массы тела	Удовлетворительного питания	Повышенного питания, умеренно пониженного	Резко снижен
Белок сыворотки крови	>61 г/л	50-60-	<50
Степень ЭИ (по В.К.Гостищеву)	I ст.	II ст.	III ст.
Индекс риска операции (ASA), в баллах	1	2	3

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Microsoft® Excel 2002, а также пакета прикладных статистических программ Statistica 6,0. Достоверность всех полученных данных не ниже 0,95, таким образом, надежность полученных результатов, включая доверительные интервалы около 95%. Рассчитывали значения средних величины (M), стандартное отклонение средних величин (m), доверительный интервал (p). Различия оценивали методами непараметрической статистики с помощью одностороннего критерия Фишера и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова, считая их достоверными при значении р-уровня менее 0,05.

Исследование проведено с согласия пациентов на его проведение.

Тема исследования были утверждена на заседании Этического комитета, Полтавского областного клинического онкологического диспансера №1463 от 30.08.2016.

Результаты

Параопухолевые абсцессы диагностированы нами у 16 (24,2%) больных группы сравнения и у 15 (25,9%) больных основной группы. Диффузный и разлитой перитонит диагностирован соответственно по группам у 50 (75,8%) больных и 43 (74,1%) больных.

Бактериологическое исследование перитонеального экссудата показало, что доминирующими этиологическими агентами у пациентов обеих групп являлись

грамотрицательные микроорганизмы, как правило, в сочетании с анаэробами. Эмпирическая антибактериальная терапия осуществлялась у больных обеих групп по принципу де-эскалации.

У больных группы сравнения выполнялись обструктивные резекции ободочной кишки (в зависимости от локализации опухоли) с формированием терминальных илео- или колостом. Следует отметить, что у 8 больных (14%) группы сравнения при первичной операции выявлены метастазы в печени, однако, резекции печени во время первой операции у них выполнены не были вне зависимости от распространенности перитонита и степени тяжести общего состояния.

В группе сравнения легкая степень (0 – 3 балла) диагностирована у 16 (24,2%) больных, средняя степень (от 4 до 7 баллов) – у 46 (71,2%) больных, тяжелая (свыше 8 баллов) – у 14 (16,6%) больных. При этом, летальность соответственно по группам была: 1,5%, 19,5% и 28,7%, а количество послеоперационных осложнений – 6,4%, 29,3%, 60,2%. У больных основной группы с перфорациями опухолей ободочной кишки при поступлении проводили оценку степени тяжести по шкале SAPS. Легкая степень тяжести отмечена у 15 (29,4%) больных, средняя степень – у 19 (37,3%) больных и тяжелое состояние было у 7 (13,7%) больных. Наряду с этим в процессе проведения предоперационной подготовки

осуществляли оценку риска развития несостоятельности анастомоза по разработанной нами шкале. У 7 больных (13,7%) исследуемой группы сумма баллов была выше 18, от 15 до 18 – у 19 (37,3%) больных и менее 15 – у 15 (29,4%) больных.

У больных основной группы, тяжесть состояния которых по шкале SAPS оценивалась как легкая, а риск развития несостоятельности анастомозов при суммировании баллов **не превышал 15**, выполнялись следующие операции.

При правосторонней локализации патологического процесса у 9 выполняли правостороннюю гемиколэктомию по

разработанному нами способу, который заключался в следующем. После срединной лапаротомии и ревизии органов брюшной полости выполняли правостороннюю гемиколэктомию. Формирование анастомоза конец в конец с помощью сшивающего аппарата состояло из: из наложения кисетных швов под зажимами на культы тонкой и толстой кишок; внедрения в просвет сшивающего аппарата; формировании аппаратного анастомоза; инвагинации зоны анастомоза в просвет ободочной кишки на расстояние 2,5 см треугольными швами; в укреплении зоны анастомоза узловыми серозно-мышечными швами (рис. 1).

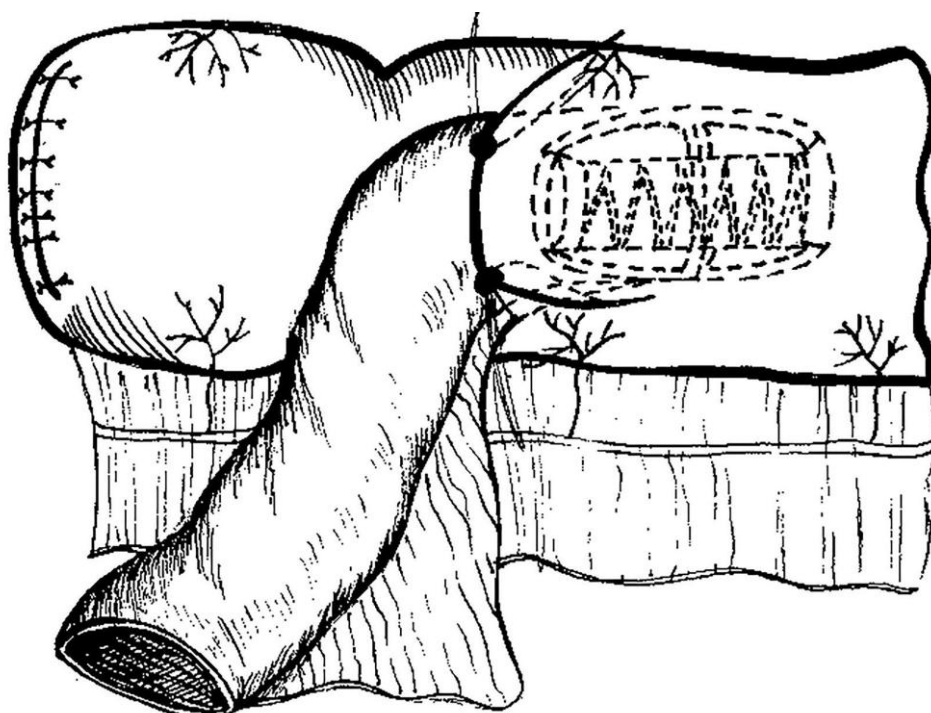


Рис.1. Схема инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза конец в бок.

У 6 больных основной группы с локализацией опухоли в сигмовидной кишке, выполнялась одномоментная резекция сигмовидной кишки с формированием первичного анастомоза аппаратным швом, экстраперитонизацией анастомоза и проведением зонда для декомпрессии за линию швов трансанально. Одномоментная левосторонняя гемиколэктомию выполнена у 4 пациентов, анастомоз экстраперитонизировали, трансанально за динию швов проводили зонд для декомпрессии.

У больных основной группы, состояние которых по шкале SAPS оценивалась как средней тяжести, а риск развития несостоя-

тельности анастомозов при суммировании баллов составлял **от 15 до 18 баллов**, выполнялись следующие операции: при правосторонней локализации процесса – правосторонняя гемиколэктомию по разработанной нами методике – у 8 больных, одномоментная резекция сигмовидной кишки – у 3 больных.

У 4 больных этой группы выявлен карциноматоз брюшины и множественные метастазы в печени. Этим больным выполнена паллиативная резекция сигмовидной кишки с формированием «отсроченного» десцендо-ректоанастомоза. Суть методики заключалась в следующем.

После выполнения резекции кишки с опухолью формировали толсто-толстокишечный анастомоз по типу «бок-в-бок» аппаратным швом, анастомоз перемещали

забрюшинно, двухствольная колостома фиксировалась к передней брюшной стенке, а трансанально за зону анастомоза проводился зонд для декомпрессии (рис. 2).

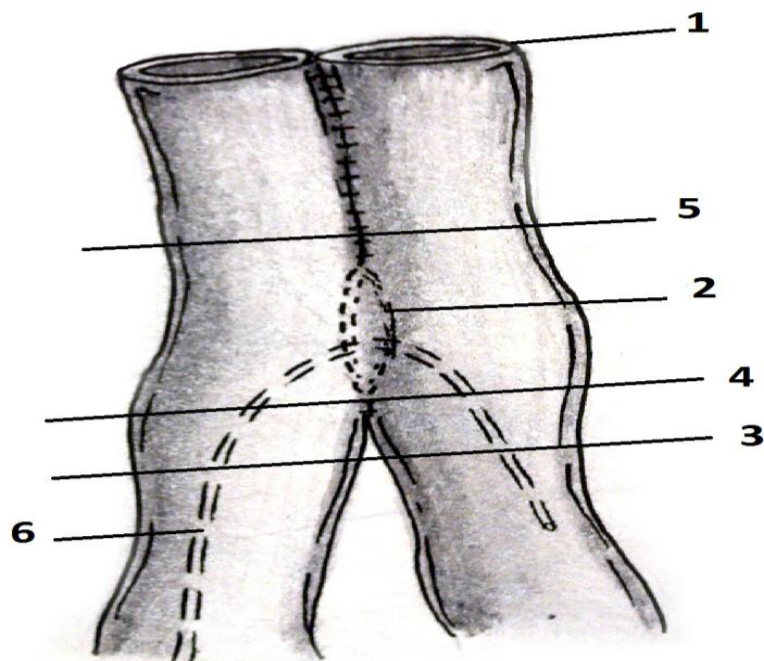


Рисунок 2. Двухствольная толстокишечная стома (1) с межкишечным соустьем «бок-в-бок» (2), выведенным забрюшинно (3), фиксированным на уровне брюшной стенки (4) или в брюшной полости (5) декомпрессии зоны анастомоза зондом (6).

У больных основной группы, состояние которых по шкале SAPS оценивалась как тяжелая, а риск развития несостоятельности анастомозов при суммировании баллов **превышал 18 баллов**, выполнялись следующие виды операций.

При правосторонней локализации опухоли у 10 больных выполнялась правосторонняя гемиколэктомия по разработанной нами методике формирования «отсроченного» тонко-толстокишечного анастомоза, которая заключалась в следующем. После лапаротомии, ревизии органов брюшной полости выполняли правостороннюю гемиколэктомию, после чего в осложненных условиях, применяли первично-отсроченный поперечный инвагинационный аппаратный тонко-толстокишечный анастомоз по типу «бок в бок». Суть формирования анастомоза: первичной проходимости на первом этапе не

создавали. Культы тонкой и толстой кишок в поперечном направлении соединяли сшивающим аппаратом, ушивали раны внедрения, зону анастомоза инвагинировали в культю толстой кишки треугольными швами и укрепляли редкими серозно-мышечными швами. Из культы подвздошной кишки формировали илеостому (рис. 3).

При локализации опухоли в сигмовидной кишке у 5 больных выполняли резекции сигмовидной кишки с формированием первично-отсроченных толсто-толстокишечных анастомозов бок-в-бок с разгрузочными двухствольными колостомами.

Левосторонняя гемиколэктомия с формированием «отсроченного» десцендо-сигмоанастомоза по разработанной методике формирования первично-отсроченного толсто-толстокишечного анастомоза выполнена у 5 пациентов.

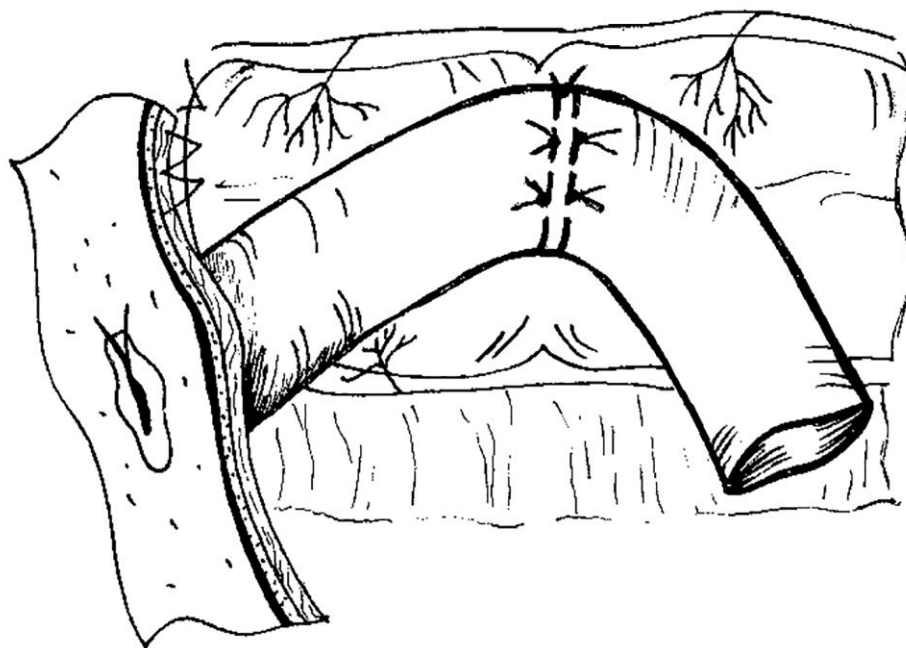


Рисунок 3. Схема первично-отсроченного инвагинационного тонко-толстокишечного анастомоза.

При обнаружении метастазов в печень в 6 случаях (11,8%) выполнены операции с удалением указанных метастазов и первичной опухоли. Из них клиновидная резекция печени выполнена у 4 больных с одиночными метастатическими узлами, у 2 - экономная атипичная резекция с удалением двух-трех узлов. Во всех этих случаях выполнялось восстановление непрерывности кишечника одним из разработанных способов.

При наличии множественных метастазов в печени и канцероматоза брюшины независимо от степени тяжести больного и уровня риска развития несостоятельности анастомоза первичное анастомозирование не производили.

При перфорации кишки выше опухоли различали перфорацию вследствие некроза проксимального отдела кишки (8 пациентов группы сравнения и 5 – основной группы), а также диастатическую перфорацию (3 и 2 больных соответственно по группам).

Диастатические перфорации ободочной кишки у исследуемых больных возникала на фоне признаков обтурации просвета кишки опухолью и развивалась на значительном расстоянии проксимальнее опухоли

вследствие длительного растяжения кишечной стенки. У больных обеих групп диагностированы распространенные формы перитонита. Эта категория больных отличалась наиболее тяжелым клиническим течением. У больных обеих групп состояние по шкале SAPS оценивалось как тяжелое, а риск развития несостоятельности анастомозов при суммировании баллов у больных основной группы превышал 18 баллов. У 7 группы сравнения (63,6%) и 5 больных основной группы (71,4%) обнаружены отдаленные метастазы рака.

Перфорация ободочной кишки возникла в наших наблюдениях при локализации опухоли в левой половине ободочной кишки и сигмовидной кишке.

У больных группы сравнения в случаях, когда перфорация происходила вблизи радикально удалимой опухоли, проводили резекцию кишки вместе с опухолью и перфоративным отверстием и формированием искусственного ануса, воздерживаясь от формирования анастомоза.

Наиболее сложными представляются ситуации, когда место перфорации кишки расположено на большом расстоянии от

удаляемой опухоли ободочной кишки. В 3-х случаях у больных группы сравнения перфорация кишки происходила в области слепой кишки, в одном из этих случаев на брюшную стенку выводили слепую кишку с перфоративным отверстием и формировали цекостому (опухоль не удаляли ввиду тяжелого состояния пациентов и наличия метастазов в печени и карциноматоза брюшины). В двух случаях симптоматические операции выполняли у больных с диастатическими разрывами в области поперечного отдела ободочной кишки (разрывы выводили на переднюю брюшную стенку в виде трансверзостом). У 6 больных группы сравнения производили резекцию кишки с опухолью с формированием колостомы, а диастатические разрывы ушивались трехрядными узловыми швами. В 4-х случаях течение послеоперационного периода осложнилось развитием несостоятельности кишечных швов, что потребовало выполнения релапаротомии.

У больных основной группы нами выработана четкая хирургическая тактика при диастатических перфорациях опухолей. В связи с этим клинические проявления диастатической перфорации мы рассматривали в двух вариантах:

- 1) перфорация приводящего отдела кишки вблизи опухоли;
- 2) перфорация приводящего отдела кишки вдали от опухоли.

У 5 больных основной группы, оперированных по поводу стенозирующего рака ободочной кишки с диастатическими перфорациями нами применена методика интраоперационного лаважа и энтеросорбции.

У 2-х больных основной группы при локализации стенозирующей опухоли в сигмовидной кишке, множественных диастатических перфорациях и некрозах ободочной кишки была произведена субтотальная колэктомия с формированием концевых илеостом.

У больных основной группы, которым во время операции проводили кишечный лаваж и энтеросорбцию и плановые санации брюшной полости, в первые сутки послеоперационного периода отмечено снижение ЛИИ с $2,4 \pm 0,21$ до $1,3 \pm 0,22$, а в

группе сравнения - с $3,9 \pm 0,29$ до $1,9 \pm 0,2$, нормальные величины ЛИИ отмечался на 5-е сутки после операции (в основной группе – $0,7 \pm 0,34$; в группе сравнения – $1,2 \pm 0,19$) (рис.4).

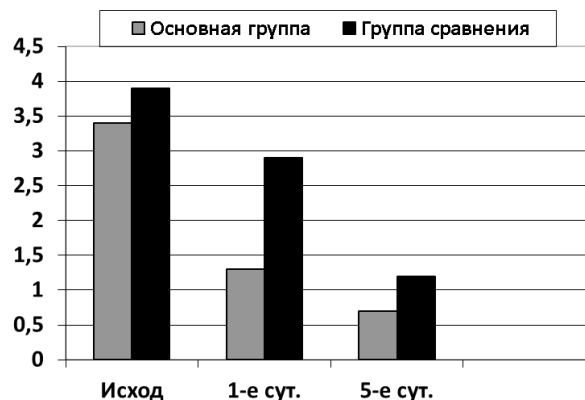


Рисунок 4. Динамика ЛИИ у больных обеих групп

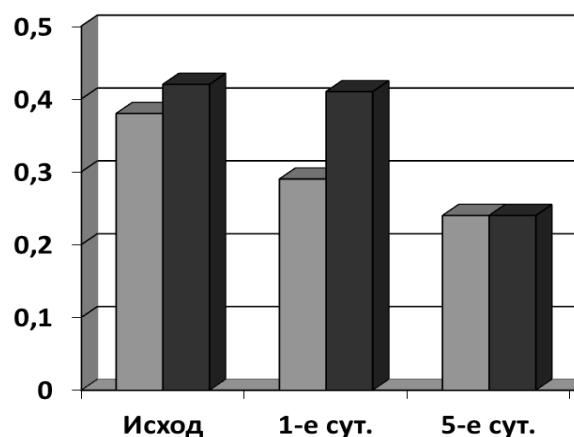


Рисунок 5. Динамика уровня ПСММ у больных обеих групп

Высокое содержание в сыворотке крови ПСММ в дооперационном периоде, превышавший нормальные значения практически в 2 раза, свидетельствовал о выраженности эндогенной интоксикации регистрировался у больных обеих групп. В основной группе содержание ПСММ в сыворотке крови составлял $0,380 \pm 0,02$ у.ед., у группы сравнения – $0,420 \pm 0,04$ у.ед. В 1-е сутки послеоперационного периода этот показатель в основной группе в сравнении с дооперационным периодом заметно снизился и составил $0,330 \pm 0,02$ у.ед. (р по отношению к дооперационным значениям $< 0,05$). В группе сравнения уровень ПСММ снизился незначительно и составил $0,410 \pm 0,04$ у.ед. (р между группами $< 0,05$). На 3 сутки послеоперационного периода уровень ПСММ

в основной группе приблизился к нормальным значениям и составил $0,250 \pm 0,02$ у.ед., а в группе сравнения содержание ПСММ в сыворотке крови в эти сроки значительно превышал границы нормы и составлял $0,320 \pm 0,02$ у.ед. (рис.5).

Общее число ранних послеоперационных осложнений в группе сравнения составило 27 (40,9%), в основной группе – 17 (29,3%), при этом гнойно-воспалительные осложнения случаев в группе сравнения составили 11(16,7%) и 5 (8,6%) в основной группе.

Из 24 случаев выполнения первично-отсроченного анастомозирования у больных основной группы частичная несостоятельность анастомозов возникла в 4 случаях (16,6%), данное осложнение было купировано консервативными мероприятиями.

В основной группе от перитонита не умер ни один больной, в группе сравнения – три пациента (5%).

Обсуждение.

С целью улучшения непосредственных результатов лечения пациентов с раком ободочной кишки, осложненного перфорациями опухолей и диастатическими разрывами приводящей кишки и перитонитом нами разработана дифференцированная лечебно-диагностическая тактика. Внедрение предлагаемого подхода позволило снизить частоту ранних послеоперационных осложнений, в частности гнойно-воспалительных, и уровень послеоперационной летальности.

При выборе объема оперативного вмешательства при перфорации опухолей следует ориентироваться на тяжесть общего состояния пациента, распространенность опухолевого процесса и форму перитонита, а также проводить оценку риска развития несостоятельности анастомоза. У пациентов, степень тяжести состояния которых по шкале SAPS оценивается как легкая, а риск развития несостоятельности анастомозов при суммировании баллов не превышает 15, считаем целесообразным выполнение одномоментных радикальных и паллиативных резекций ободочной кишки, в случаях тяжелого общего состояния больного при высоком (более 15 баллов) риске развития несостоятельности анастомоза, а

также при обнаружении карциноматоза брюшины, рекомендуем выполнять радикальные и паллиативные вмешательства с формированием первично-отсроченных тонко-толстокишечных и толсто-толстокишечных анастомозов. Наш небольшой опыт свидетельствует о том, что оптимальным вмешательством при множественных диастатических перфорациях приводящей кишки является субтотальная колэктомия с формированием илеостомы или с созданием первично-отсроченного илеосигмо- или илеоректоанастомоза. При подвижной опухоли, стабильных показателях гемодинамики, у больных без декомпенсации сопутствующих заболеваний, считаем целесообразным выполнять радикальные и паллиативные одномоментные операции после проведения интраоперационного лаважа и энтеросорбции.

Выводы.

Разработанные методики прогнозирования несостоятельности анастомозов и хирургического лечения больных с раком ободочной кишки, осложненного перфорацией, достаточно эффективны, приводят к снижению уровня как непосредственных послеоперационных осложнений, так и послеоперационной летальности и могут быть широко использованы у данной категории больных.

При выполнении данного исследования **конфликта интересов** не было.

Частично результаты исследования поданы к публикации в журнал «Харківська хірургічна школа» и «Актуальні проблеми сучасної медицини».

Авторы гарантируют, что в статье нет фактов плагиата.

Исследование выполнено в рамках диссертационного исследования Кондратюка А.И.

В **финансировании** статьи сторонние организации участия не принимали.

Вклад авторов: Все хирургические вмешательства разработаны и выполнялись А.И. Коврыгой и А.И. Кондратюком. Цель исследования и анализ полученных результатов, а также обобщение результатов и выводы сформулированы Кондратюком А.И.

Литература:

1. Аксель Е.М., Барулина Н.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально экономический ущерб) // Российский онкологический журнал. 2009. № 6. С. 40 – 46.
2. Алиев С.А. Результаты хирургического лечения больных со стенозирующим колоректальным раком, осложненным перфорацией опухоли, диастатическим разрывом ободочной кишки и абдоминальным сепсисом // Российский онкологический журнал. 2011. № 2. С.13-18.
3. Белозеров И.В. Хирургическая тактика и лечение осложненного колоректального рака // Харківська хірургічна школа. 2010. № 5. С.6-11.
4. Власов Д.А. Рациональный объем хирургического вмешательства при осложненном раке толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2009. С.22.
5. Власов А.А. Формирование колоректального анастомоза компрессионным аппаратом в эксперименте и клинике // Хирургия. 2009. № 12. С. 29–33.
6. Воробей А.В. Реабилитация больных с энтеростомами // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Том 8, № 3. С. 68 –75.
7. Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006.- 432 с.
8. Двойников С.Ю., Максимов Б.Ю., Ялова Е.М. Возможности использования шкалы SAPS II у больных с острой толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза / Актуальные проблемы современной хирургии: матер. междунар. хирург. конгресса. 2013.- С.113.
9. Есин В.И., Воробьев В.И., Халов В.Ю., Гришин К.Н. Экстренные одномоментные вмешательства при раке левой половины ободочной кишки (эксперим.-клинич. исслед.): ГУЗ Александро-Мариинская областная клиническая больница // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2008. № 4. С.110.
10. Есин В.И. Первично-восстановительные операции в хирургии колоректального рака и их оптимизация в многопрофильной больнице: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Астрахань. 2012. С.12.
11. Захаренко А.А. Обоснование и реализация оптимизированных методов оказания и неотложной медицинской помощи больным колоректальным раком: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. 2012. С. 18.
12. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе автора и его практическом значении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков. 1950. С. 10.
13. Ерохина Е.А. Комплексная диагностика внутрибрюшных осложнений в хирургии колоректального рака // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2014. Том 6, № 2. С.73-77.
14. Сипливый В.А., Гузь А.Г., Петренко Г.Д. Лечение осложненных форм колоректального рака // Харківська хірургічна школа. 2011. № 3. С.35-37.
15. Матвійчук Б.О., Фецич М.Т. Актуальні проблеми невідкладної хірургії колоректального раку // Шпитальна хірургія. 2015. № 2. С.20-23
16. Перегудов С.И., Синенченко Г.И., Пирогов А.В., Банщиков Е.С. Диастатические разрывы толстой кишки: диагностика и лечение // Скорая медицинская помощь.- 2004. Т.5, № 3. С.116-118.
17. Милица Н.Н., Козлов В.Б., Ангеловский И.Н. Подходы к проблеме хирургического лечения больных с осложненными формами колоректального рака // Харківська хірургічна школа. 2011. № 3. С.32-34.
18. Сажин В.П., Госткин П.А., Соболева В.И., Сяткин Д.А., Сажин И.В. Комплексное лечение осложненного колоректального рака // Хирургия.2010. №7.-С.15-19.
19. Севостьянов В.В., Кутуков В.В. Неотложная онкохирургия рака толстой кишки // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Приложение. 2008. № 4 (24). С. 151.
20. Семенцов К.В. Интраоперационная санация толстой кишки в лечении опухолевой толстокишечной непроходимости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2010. С.14.
21. Шамолин М.А. Хирургическое лечение больных осложненными формами рака

толстой кишки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2012. С. 17.

References:

1. Aksel' E.M., Barulina N.M. Kolorektal'nyi rak (zabolevaemost', smertnost', sotsial'no ekonomicheskii ushcherb) [Colorectal cancer (morbidity, mortality, socioeconomic damage)]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* [Russian Cancer Journal]. 2009. № 6. pp. 40 – 46. [in Russian]
2. Aliev S.A. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh so stenoziruyushchim kolorektal'nym rakom, oslozhnennym perforatsiei opukholi, diastaticheskim razryvom obodochnoi kishki i abdominal'nym sepsisom [The results of surgical treatment of patients with stenotic colorectal cancer, complicated by tumor perforation, diastatic rupture of the colon and abdominal sepsis]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* [Russian Cancer Journal]. 2011. № 2. pp.13-18. [in Russian]
3. Belozеров I.V. Khirurgicheskaya taktika i lechenie oslozhnennogo kolorektalnogo raka [Surgical tactics and treatment of complicated colorectal cancer]. *Kharkivs'ka khirurgichna shkola* [Kharkov Surgical School]. 2010. № 5. pp. 6-11. [in Russian]
4. Vlasov D.A. *Ratsional'nyi ob'em khirurgicheskogo vmeshatel'stva pri oslozhnennom rake tolstoi kishki*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The rational amount of surgical intervention for complicated colon cancer: Author's abstract. cand dis. 2009. p.22. [in Russian]
5. Vlasov A.A. Formirovanie kolorektalnogo anastomoza kompressionnym apparatom v eksperimente i klinike [Formation of colorectal anastomosis with a compression apparatus in an experiment and in a clinic. *Khirurgiya* [Surgery]. 2009. № 12. pp. 29–33. [in Russian]
6. Vorobei A.V. Reabilitatsiya bol'nykh s enterostomami [Rehabilitation of patients with enterostomy] *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Ros. journal. Gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2008. Том 8, № 3. pp. 68 –75. [in Russian]
7. Vorob'ev G.I. *Osnovy koloproktologii* [Basics of coloproctology]. М.: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006.- 432 p. [in Russian]
8. Dvoynikov S.Yu., Maksimov B.Yu., Yalova E.M. Vozmozhnosti ispol'zovaniya shkaly SAPS II u bol'nykh s ostroi tolstokishechnoi neprokhodimost'yu opukholevogo geneza [Possibilities of using the SAPS II scale in patients with acute colonic obstruction of tumor genesis] *Aktual'nye problemy sovremennoi khirurgii: mater. mezhdunar. khirurg. Kongressa* [Actual problems of modern surgery: mater. Intern. surgeon. of the Congress]. 2013.- С.113. [in Russian]
9. Esin V.I., Vorob'ev V.I., Khalov V.Yu., Grishin K.N. Ekstrennye odnomomentnye vmeshatel'stva pri rake levoi poloviny obodochnoi kishki (eksperim.-klinich. issled.) [Emergency momentary interventions for left colon cancer (experimental and clinical issledov)]. *Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii* [Bulletin of Surgical Gastroenterology]. 2008. № 4. pp.110. [in Russian]
10. Esin V.I. Pervichno-vosstanovitel'nye operatsii v khirurgii kolorektalnogo raka i ikh optimizatsiya v mnogoprofil'noi bol'nitse [Primary-regenerative surgery in colorectal cancer surgery and their optimization in a multidisciplinary hospital: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk]. Astrakhan'. 2012. pp. 12. [in Russian]
11. Zakharenko A.A. *Obosnovanie i realizatsiya optimizirovannykh metodov okazaniya i neotlozhnoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym kolorektal'nym rakom*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. [Rationale and implementation of optimized methods of providing and emergency medical care to patients with colorectal cancer: Author's abstract. cand dis.] 2012. p. 18. [in Russian]
12. Kal'f-Kalif Ya.Ya. O leikotsitarnom indekse avtora i ego prakticheskom znachenii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. [On the leukocyte index of the author and its practical significance: Author's abstract. cand dis.]. Khar'kov. 1950. p. 10. [in Russian]
13. Erokhina E.A. Kompleksnaya diagnostika vnutribryushnykh oslozhnenii v khirurgii kolorektalnogo raka [Complex diagnostics of intra-abdominal complications in colorectal cancer surgery]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I.Mechnikova* [Vestnik of the North-West State Medical University. I.I. Mechnikov]. 2014. V 6, 2. pp.73-77. [in Russian]

14. Siplivyi V.A., Guz' A.G., Petrenko G.D. Lechenie oslozhnennykh form kolorektal'nogo raka [Treatment of complicated forms of colorectal cancer]. *Kharkivs'ka khirurgichna shkola* [Kharkov Surgical School]. 2011. № 3. pp.35-37. [in Russian]

15. Matviichuk B.O., Fetsich M.T. Aktual'ni problemi nevidkladnoï khirurgii kolorektal'nogo raku [Actual problems of non-adherence of colorectal cancer]. *Shpital'na khirurgiya* [Hospital surgery]. 2015. № 2. pp.20-23 [in Ukrainian]

16. Peregudov S.I., Sinenchenko G.I., Pirogov A.V., Banshchikov E.S. Diastaticheskie razryvy tolstoï kishki: diagnostika i lechenie [Diastatic ruptures of the large intestine: diagnosis and treatment]. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* [Emergency medical care]. 2004. V.5, № 3. pp.116-118. [in Russian]

17. Militsa N.N., Kozlov V.B., Angelovskii I.N. Podkhody k probleme khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s oslozhnennymi formami kolorektal'nogo raka [Approaches to the problem of surgical treatment of patients with complicated forms of colorectal cancer]. *Kharkivs'ka khirurgichna shkola* [Kharkov Surgical School]. 2011. № 3. pp.32-34. [in Russian]

18. Sazhin V.P., Gostkin P.A., Soboleva V.I., Syatkin D.A., Sazhin I.V. Kompleksnoe lechenie oslozhnennogo kolorektal'nogo raka [Complex treatment of complicated colorectal cancer]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2010. №7. pp.15-19. [in Russian]

19. Sevost'yanov V.V., Kutukov V.V. Neotlozhnaya onkokhirurgiya raka tolstoï kishki [Emergency oncosurgery of colon cancer]. *Vestnik Rossiiskoi Voенno-meditsinskoi akademii. Prilozhenie* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy. Application]. 2008. № 4 (24). pp. 151. [in Russian]

20. Sementsov K.V. Intraoperatsionnaya sanatsiya tolstoï kishki v lechenii opukholevoi tolstokishechnoi neprokhodimosti (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Intraoperative sanitation of the colon in the treatment of malignant colonic obstruction: Author's abstract. cand dis]. 2010. pp.14. [in Russian]

21. Shamolin M.A. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh oslozhnennymi formami raka tolstoï kishki (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Surgical treatment of patients with complicated forms of colon cancer: Author's abstract. cand dis.]. M. 2012. pp. 17. [in Russian]

Контактная информация:

Кондратюк Александр – хирург-онколог. Абдоминальное отделение с малоинвазивными технологиями, Полтавский областной клинический онкологический диспансер, г. Полтава, Украина.

Почтовый адрес: Украина, 36002 г.Полтава, ул.Европейская 92а, кв 41.

e-mail: aleksandrkonratyuk@ukr.net

Телефон: +380957174596

Получена: 20 апреля 2018 / Принята: 22 мая 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.137.83/86-616.13-004.6-08

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО СЕГМЕНТА

Радик К. Муфасалов¹⁻²,

Ринат Д. Сабеков¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6171-0212>

Сабит М. Жусупов¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Павлодарский филиал Государственного медицинского университета города Семей,

г. Павлодар, Республика Казахстан.

² КГП на ПХВ «Городская больница №1 города Павлодар,
г. Павлодар, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Одной из наиболее частых локализаций окклюзионных заболеваний артерий, приводящих к потере конечности, является бедренно-подколенный сегмент. При лечении поражений артерий бедренно - подколенного сегмента в большинстве случаев используют хирургические методы лечения (шунтирование и эндоваскулярные методы лечения). При невозможности проведения прямых реваскуляризирующих операций, у данной категории пациентов сохраняется высокий риск ампутации конечности на уровне бедра. При бедренно-подколенной окклюзии жизнеспособность конечности целиком зависит от состояния глубокой бедренной артерии. Таким образом, на сегодняшний день остается не решенной проблема выбора хирургического пособия и оптимального лечения при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента, при невозможности проведения прямых реваскуляризирующих операций.

Цель исследования: Улучшение результатов лечения при хронической ишемии нижних конечностей при атеросклеротическом поражении бедренно - подколенного сегмента путем улучшения коллатерального кровотока глубокой – бедренной артерии.

Материалы и методы: Исследование - проспективное не рандомизированное клиническое. Представлены результаты обследования и лечения 111 пациентов, страдающих хронической ишемией нижних конечностей, на фоне окклюзии бедренно-подколенного сегмента, в отделении сосудистой хирургии Городской больницы №1 города Павлодар с 2016 по 2017 гг.

Контрольную группу составили 73 пациента, которым выполнена традиционная профундопластика. В экспериментальную группу включены 38 пациентов, которым выполнена разработанная нами методика профундопластика + эндоваскулярная баллонная ангиопластика. Для объективной оценки проводилось измерение транскутанного напряжения кислорода тканей. Субъективная оценка проводилась на основании жалоб пациентов и физикального осмотра, после чего определялась степень ишемии конечности по классификации Фонтейна – Покровского. Также был проведен анализ осложнений послеоперационного периода.

Различия между качественными переменными в группах определяли с помощью критерия Хи² Пирсона. Для сравнения количественных переменных в однородных группах (до и после лечения) использован критерий Вилкоксона. Для оценки значимости различий показателей, ввиду неправильного распределения признака в вариационном ряду, применялся критерий Манна-Уитни, при $p < \text{или} = 0,05$.

Результаты: В результате проведенных операций в I группе (n=73(65,8%)) транскутанное напряжение увеличилось с $24,79 \pm 5,03$ мм рт.ст. до $32,60 \pm 12,41$ мм рт.ст. Во II группе (n=38 (34,3%)) транскутанное напряжение увеличилось с $24,73 \pm 5,06$ мм рт.ст. до $37,63 \pm 12,00$ мм рт.ст. Летальных исходов, острых инфарктов миокарда, а также острых нарушений мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде ни в одной из исследуемых групп не отмечено. Безуспешность тромбэктомий, а также раневая инфекция, явились причиной выполнения больших ампутаций нижних конечностей у 11 пациентов, что составило 10% от общего числа больных обеих групп.

Выводы: При измерении транскутанного напряжения кислорода тканей в контрольной группе отмечено увеличение среднего транскутанного напряжения с 24,79 до 32,60 мм рт.ст.

Во второй группе измерение транскутанного напряжения кислорода тканей, также отмечается прирост среднего транскутанного напряжения с 24,73 до 37,63 мм рт.ст. При сравнительном анализе групп после проведенного оперативного вмешательства критерий $U=900$, а $p=0,002$, что меньше критического значения $p=0,05$. Таким образом, отмечается значительное увеличение транскутанного напряжения кислорода тканей, при использовании предложенного нами метода оперативного вмешательства.

Ключевые слова: Атеросклероз, бедренно – подколенный сегмент, профундопластика, глубоко - бедренная артерия, баллонная ангиопластика.

Summary

OPTIMIZATION OF TREATMENT TACTICS FOR ATHEROSCLEROTIC LESIONS IN THE FEMOROPOPLITEAL SEGMENT

Radik K. Mufassalov¹⁻²,

Rinat D. Sabekov¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6171-0212>

Sabit M. Zhussupov¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Pavlodar branch of Semey State Medical University,
Pavlodar, the Republic of Kazakhstan.

² Pavlodar City Hospital №1 Unitary Enterprise Based on the Right of Economic
Management,
Pavlodar, the Republic of Kazakhstan.

Introduction: One of the most frequent localizations of arterial occlusive diseases leading to the loss of the limb is the femoropopliteal segment. In the treatment of arterial lesions in the femoropopliteal segment, surgical methods of treatment (shunting and endovascular methods of treatment) are used in most cases. If it is not possible to conduct direct revascularization operations, this category of patients has a high risk of limb amputation at the hip level. In case of femoropopliteal occlusion, the viability of the limb depends entirely on the condition of the deep femoral artery. Thus, today, in case of impossibility of direct revascularization operations, the problem of choosing surgical instruments and optimal treatment of arterial lesions in the femoropopliteal segment remains unresolved.

Objective: To improve the results of treatment for chronic lower limb ischemia with atherosclerotic lesions in the femoropopliteal segment by improving the collateral blood flow of the deep femoral artery.

Materials and Methods: The research is prospective, non-randomized and clinical. The results of the examination and treatment of 111 patients suffering from chronic lower limb ischemia with the background of occlusion in the femoropopliteal segment are presented. The treatment was held in the Vascular Surgery Department of the Pavlodar City Hospital No.1 from 2016 to 2017.

The control group consisted of 73 patients who underwent the traditional profundoplasty. The experimental group included 38 patients who underwent our method: profundoplasty + endovascular balloon angioplasty. For an objective assessment, the transcutaneous tissue oxygen tension was measured. A subjective assessment was carried out on the basis of patient complaints and physical examination, after which the degree of limb ischemia was determined according to the Fontaine-Pokrovsky classification. The analysis of postoperative complications was also performed.

The differences between the qualitative variables in the groups were determined using the Pearson's chi-squared test (χ^2). To compare the quantitative variables in homogeneous groups (before and after the treatment) the Wilcoxon signed-rank test was used. To assess the significance of the differences in the indicators, due to the incorrect distribution of the trait in the variational series, the Mann-Whitney U-test was used, with $p < 0,05$.

Results: As a result of the conducted operations, we obtained the following data. In group I ($n = 73$ (65,8%)) the transcutaneous oxygen tension increased from $24,79 \pm 5,03$ mm Hg up to $32,60 \pm 12,41$ mm Hg. In group II ($n = 38$ (34,3%)) the transcutaneous oxygen tension increased from $24,73 \pm 5,06$ mm Hg up to $37,63 \pm 12,00$ mm Hg. Deaths, acute myocardial infarctions, as well as acute disorders of cerebral circulation in the early postoperative period were not observed in any of the study groups. The failure of thrombectomies, as well as wound infection, caused large lower limb amputations in 11 patients, which accounted for 10% of the total number of patients in both groups.

Conclusion: The transcutaneous oxygen tension measurement in the control group showed an increase in the average transcutaneous tension from 24,79 to 32,60 mm Hg.

In the second group there was also an increase in the average transcutaneous tension from 24,73 to 37,63 mm Hg. The comparative analysis of the groups after the surgical intervention showed the criterion $U = 900$, and $p = 0,002$, which is less than the critical value of $p = 0,05$. Thus, there is a significant increase in the transcutaneous oxygen tension of tissues when using the proposed method of surgical intervention.

Key words: *Atherosclerosis, femoropopliteal segment, profundoplasty, deep femoral artery, balloon angioplasty.*

Түйіндеме

САН - ТІЗЕАСТЫ СЕГМЕНТІНІҢ АТЕРОСКЛЕРОТИКАЛЫҚ ЗАҚЫМДАЛУЫ КЕЗІНДЕГІ БЕЛСЕНДІ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ

Радик К. Муфасалов ¹⁻²,

Ринат Д. Сабеков ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6171-0212>

Сабит М. Жусупов ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университетінің Павлодар Филиалы.
Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

² ШЖҚ «№1 Павлодар қалалық ауруханасы» КМК.
Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Аяқ-қол жарамсыздығына әкелетін артериялардың окклюзиялық ауруларының бірден - бір жиі орналасатын жері ол сан - тізеасты сегменті болып табылады. Сан - тізеасты сегменті артерияларының зақымдалуы кезінде көп жағдайда хирургиялық әдістер қолданылады (артерияларды шунттау және эндоваскулярлы емдеу әдістері). Тура ревааскулярлы операциялар жасау мүмкіндігі болмаған жағдайда, осы деңгейдегі науқастарда сан ампутация отасы жасалу қаупі өте жоғары көрсеткіште сақталады. Сан - тізеасты окклюзиясы кезінде аяқтардың өмірге жарамсыздығы терең сан артериясының қызметімен тығыз байланысты. Сол себепті, бүгінгі күнде тура ревааскулярлы операциялар жүргізе алмаған жағдайда, сан - тізеасты сегментінің

атеросклеротикалық зақымдалуы кезіндегі белсенді емдеу және хирургиялық әдістерді таңдау әлі шешілмеген мәселе болып қалады.

Зерттеу мақсаты: Сан - тізеасты сегментінің атеросклеротикалық зақымдануы терең сан артериясының коллатеральды қан айналымын арқылы жақсарту, созылмалы аяқ қантамырларының ишемиясы кезіндегі емдеу көрсеткішін жақсарту.

Әдістер мен құралдар: Рандомизирленген емес клиникалық зерттеу - проспективі. Өзіміздің жұмысымызда 2016 - 2017 жылдардағы №1 Павлодар қалалық ауруханасы, қан тамырлар бөлімшесінің сан - тізеасты окклюзиясы бар созылмалы аяқ қантамырларының ишемиясымен сырқат 111 науқастардың емі мен зерттеу нәтижелерін көрсетеміз.

Бақылау тобында 73 науқас, оларға дәстүрлі профундопластика операциясы жасалынған. Эксприментальді топқа 38 науқас алынды, оларға бізден ойлап шығарылған әдіс профундопластика + эндоваскулярлы баллонды ангиопластика операциясы жасалынды. Өрқайсысына объективті баға жүргізу үшін тіннің транскутантты оттегі қысымын өлшеу қажет. Ал субъективті бағалау әдісі - науқастардың шағымы, физикальді тексеру, кейін аяқтардың ишемиялық зақымдалу дәрежесін Фонтейн - Покровский әдісімен бағалау жатқызылады. Сонымен қатар отадан кейінгі асқынудың анализі жүргізілді.

Топ арасындағы сапалы өзгерістерді Хи² Пирсон өлшемі бойынша анықтады. Бірегей топтағы сандық өзгерістерді салыстыру үшін (емге дейін және емнен кейінгі) Вилкоксон өлшемі қолданылды. Өртүрлі көрсеткіштер мәнін бағалау, осы себептен вариациялық қатардағы белгілерді үлестіру үшін Манна-Уитни өлшемі іске асырылды, бұл ретте $p < \text{немесе} = 0.05$

Нәтижелері: Жасалынған оталар нәтижесінен біз келесі көрсеткіштерге ие болдық: 1 топта (саны - 73(65,8%)) терең сан артериясына дәстүрлі профундопластика жүргізілді. Нәтижесінде транскутанттық қысым көбейіп, топ саны 24,79±5,03-дан 32,60±12,41-ге (Вилкоксон критерий бойынша - 4,29, $p < 0,001$) көбейді. Ал 2 топта (саны - 38(34,3%)) терең сан артериясына профундопластика мен қоса терең сан артериясы мен оның тармақтарына эндоваскулярлы баллонды ангиопластика жүргізілді. Осының нәтижесінде топта транскутанттық қысым 24,73±5,06 дан 37,63±12,00 ге көбейді (Вилкоксон критерий бойынша - 4,06, $p < 0,001$). Зерттеу тобының ешқайсысында отадан кейінгі асқину соның ішінде миокард инфаркты, Жедел ми қан айналым жетіспеушілігінен қайтыс болған адамдар саны жоқ. 2 топтағы науқастардың 10 пайызына тромбэктомия отасының сәтсіз болуы және жаралы инфекция нәтижесінен аяқтың ампутациясы жасалынды.

Қорытынды: Бақылау тобында тіннің транскутанттық қысымын өлшегенде орташа транскутанттық қысым 24,79-ден 32,60 мм.с.б.б өсті.

Зерттеу тобында тіннің транскутанттық қысымын өлшегенде орташа транскутанттық қысым 24,73-тен 37,63 мм.с.б.б өсті. Отадан кейінгі топтардың салыстырмалы анализінде $U=900$, $p=0,002$, критикалық сан $p = 0,05$. Сонымен, біз ұсынған отада тіннің транскутанттық қысымы анағұрлым жоғары көрсеткіш көрсетеді.

Негізгі сөздер: Атеросклероз, сан - тізеасты сегменті, профундопластика, терең - сан артериясы, баллонды ангиопластика.

Библиографическая ссылка:

Муфасалов Р.К., Сабеков Р.Д., Жусупов С.М. Оптимизация тактики лечения при атеросклеротическом поражении бедренно-подколенного сегмента // Наука и Здоровоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 60-73.

Mufassalov R.K., Sabekov R.D., Zhussupov S.M. Optimization of Treatment Tactics for Atherosclerotic Lesions in the Femoropopliteal Segment // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 60-73.

Муфасалов Р.К., Сабеков Р.Д., Жусупов С.М. Сан - тізеасты сегментінің атеросклеротикалық зақымдалуы кезіндегі белсенді емдеу әдістері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 60-73.

Введение

Одной из наиболее частых локализаций окклюзионных заболеваний артерий, приводящих к потере конечности, является бедренно-подколенный сегмент [1,3,8,26]. Хирургическое лечение таких пациентов до настоящего времени является проблемой далеко не решенной, особенно в выборе оптимального метода реконструктивного сосудистого вмешательства используемого трансплантата. При определении оптимального метода хирургического лечения учитывают различные факторы, основными из которых являются прогноз в отношении конечности местные условия операбельности, степень риска операции и прогноз в отношении жизни пациента и сохранения конечности [7,4,5,18].

При лечении поражений артерий бедренно - подколенного сегмента в большинстве случаев используют хирургические методы лечения (шунтирование и эндоваскулярные методы лечения). В 20-25% случаев большая подкожная вена оказывается непригодной для трансплантации [6,11,12]. При бедренно-подколенной окклюзии жизнеспособность конечности целиком зависит от состояния ГБА (глубокая бедренная артерия). При окклюзированной поверхностной бедренной артерии в связи с изменением направления кровотока структура и геометрия ГБА претерпевают значительную перестройку. Ось ствола выравнивается, диаметр сосуда становится больше, стенки его утолщаются. Основная роль в кровоснабжении дистальных отделов конечности принадлежит предсформированным и вновь образующимся коллатералям, за счет чего иногда даже сохраняется пульс на артериях стопы и заболевание протекает бессимптомно [25,28,32]. В связи с этим всякое нарушение кровотока в ГБА — важнейшем сосудистом коллекторе — резко сказывается на питании дистальных отделов конечности. Тяжелые сочетанные поражения этой артерии сопровождаются выключением важных коллатеральных каналов, вызывающим резкое расстройство кровообращения в конечности и приводящим зачастую к развитию гангрены [20,27,31]. Пройодимость реконструированной ГБА в отдаленном периоде в несколько раз

превышает проходимость бедренно-берцовых шунтов [17]. В последние годы в литературе имеются сообщения посвященные применению рентгеноэндоваскулярной дилатации при поражении бедренно-подколенного сегмента (9,10,14,15). Но несмотря на достигнутые успехи, роль и место эндоваскулярной ангиопластики в лечении облитерирующего атеросклероза остается дискуссионно и в настоящее время (16, 21).

Таким образом, на сегодняшний день остается не решенной проблема выбора хирургического пособия и оптимального лечения при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента, огромная стоимость проводимого лечения определяют значительную медико-социальную значимость данной проблемы и требуют постоянного поиска и совершенствования лечения этой патологии.

Целью нашей работы является: Улучшение результатов лечения при хронической ишемии нижних конечностей при атеросклеротическом поражении бедренно - подколенного сегмента путем улучшения коллатерального кровотока глубокой – бедренной артерии.

Материалы и методы исследования: Дизайн исследования - проспективное не рандомизированное клиническое исследование, основанное на результатах обследования и лечения 111 пациентов, страдающих хронической ишемией нижних конечностей, которые были оперированы по поводу окклюзии бедренно-подколенного сегмента в отделении сосудистой хирургии Городской больницы №1 города Павлодар с 2016 по 2017 гг.

Проведение оперативных вмешательств и исследование выполнялось у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей при невозможности проведения прямых реваскуляризирующих операций. Критериями исключения являлось наличие трофических нарушений на нижних конечностях и возраст старше 80 лет.

Все больные были распределены на 2 группы.

Контрольную группу составили 73(65,8%) пациента, которым была проведена традиционная профундопластика.

Во 2 группу были включены 38(34,2%) пациентов, которым была проведена профундопластика и баллонная ангиопластика глубокой бедренной артерии и ее ветвей.

В обеих группах определяется однородное распределение по соотношению пола, возраста и степени ишемии. Условия наблюдения для двух сравнимых выборок совпадали.

В первой группе было 53 мужчины и 20 женщин, во второй группе было 31 мужчин и 7 женщин. При анализе достоверности различий по полу в группах значение $p = 0,296$, что больше критического значения 0,05. Что подтверждает однородность выборки групп по полу.

Средний возраст пациентов экспериментальной группы составил $(66,57 \pm 8,04)$ лет). Средний возраст пациентов контрольной группы составил $(65,97 \pm 6,63)$ лет). При анализе достоверности различий по возрасту критерий $U=1333,5$ т.е. $p=0,73$ что

больше критического 0,05. Выборка по возрасту является однородной.

Все больные поступали в стационар с клиникой хронической ишемии конечности. Для определения степени ишемии нижних конечностей использовали физикальный осмотр и субъективные ощущения пациентов (жалобы). При определении степени ишемии использовали классификацию Фонтейна - Покровского [3]. Для уточнения характера и распространения основного заболевания, всем пациентам проводилось предоперационное обследование: лабораторные и инструментальные методы диагностики. В дооперационном периоде проводилось обследование сосудов нижних конечностей, включавшее ультразвуковые методики (доплерография, дуплексное или триплексное сканирование) (Logic P6 General Electric США 2011г.). Распределение пациентов по степеням ишемии нижних конечностей в двух группах. Рис. 1.

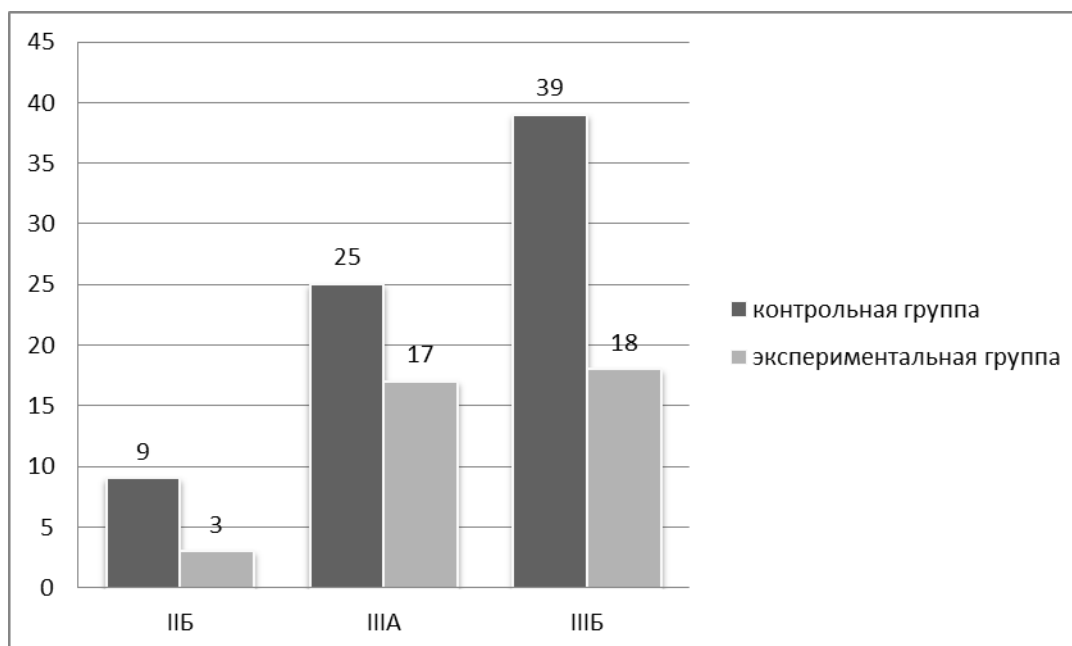


Рисунок 1. Распределение по степени ишемии (до лечения).

Как видно из рисунка 1, в каждую группу попали пациенты с различными степенями ишемии в равных пропорциях. С помощью критерия хи-квадрат была проверена достоверность распределения пациентов по степеням ишемии в группах, значение χ^2 составило $p=0,176$, что больше критического 0,05, что также подтверждает отсутствие различий между группами.

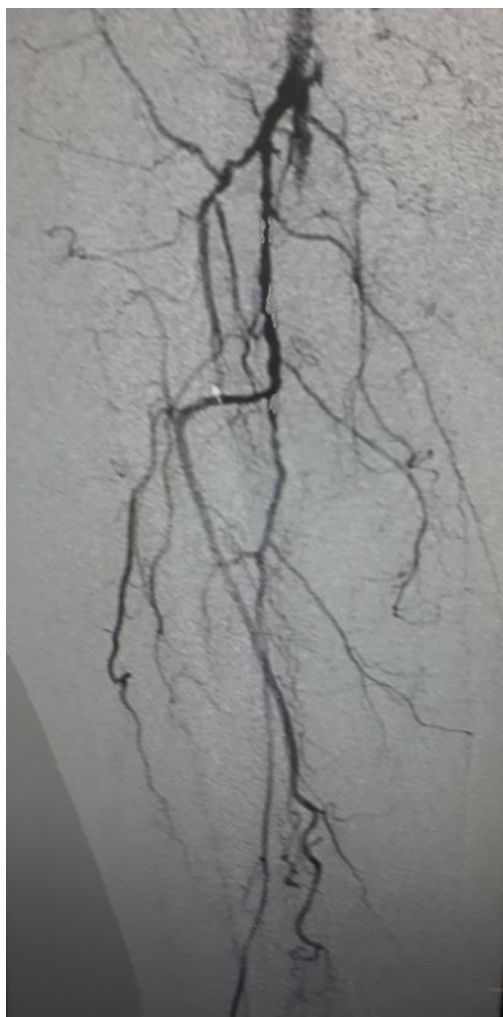
Для объективной оценки ишемии мы использовали измерение транскутанного напряжения кислорода, которое проводилась аппаратом TCM 4 series (Radiometer, Дания 2014г.). В обеих группах до операции проводилось измерение транскутанного напряжения кислорода тканей конечности.

У большинства пациентов помимо облитерирующего атеросклероза артерий нижних

конечностей было поражение артерий и других бассейнов: каротидного у 51 (45,9%) больных; коронарного - 64 (57,7%) пациента страдали ишемической болезнью сердца и нарушение ритма у 22 (19,8%). Артериальная гипертензия выявлена у 83(74,8%) пациентов, сахарный диабет выявлен у 28 (25,2%) пациентов. При анализе достоверности распределения сопутствующих заболеваний по группам значение $p = 0,14$, что $> 0,05$, что также подтверждает отсутствие различий между группами.

В предоперационном периоде пациентам проводилась стандартная консервативная терапия и предоперационная подготовка. В первой группе ($n=73$) проводилась традиционная профундопластика глубокой бедренной артерии.

Пациентам II группы ($n=38$) выполнялась профундопластика глубокой бедренной артерии до ветвей 1-го порядка, после чего через 2 недели выполняли эндоваскулярную баллонную ангиопластику глубокой бедренной артерии и ее ветвей. Суть предложенной нами оптимизации состоит в том, что профундопластика во втором случае выполнялась до уровня отхождения ветвей 1-го порядка, через определенное время с использованием ангиографической установки (Toshiba, Япония (2011)), контралатеральным доступом через общую бедренную артерию после серии контрольных снимков проводилась эндоваскулярная баллонная ангиопластика глубокобедренной артерии и ее ветвей дистальнее места профундопластики.



А - до оперативного лечения



Б - после профундопластики и баллонной ангиопластики глубокобедренной артерии и ее ветвей.

Рисунок 2. Ангиограмма глубоко-бедренной артерии.

В качестве материала для наложения заплаты, чаще всего мы использовали аутовена - 63(56,8%), участок поверхностно-бедренной артерии 31(27,9) и синтетический протез – 17(15,3%).

Для оценки эффективности оперативного лечения пациентов в послеоперационном периоде использовали измерение транскутанного напряжения кислорода тканей. Результаты оценивались в сроки от 1 месяца до 6 месяцев после проведения оперативных вмешательств.

Статистическая обработка выполнена при помощи программы SPSS версии 20.0.

Различия между качественными переменными в группах определялись с помощью критерия Хи² Пирсона. Для сравнения количественных переменных в однородных группах (до и после лечения) использован критерий Вилкоксона. Для оценки значимости различий показателей, ввиду неправильного распределения признака в вариационном ряду, применялся критерий Манна-Уитни, при $p < \text{или} = 0,05$.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Государственного медицинского университета города Семей (протокол №6 от 14.05.18г.). Все этические принципы соблюдены. У всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшей публикации их в открытой печати.

Результаты исследования

Всем пациентам в предоперационном периоде проводилось измерение транскутанного напряжения кислорода (ТсрO₂) тканей.

После измерения нами было выделено среднее транскутанное напряжение тканей кислородом. В контрольной группе транскутанное напряжения кислорода составило – 24,79. Во второй группе транскутанное напряжение кислорода составило - 24,73. В обеих группах не выявлено статистически значимых различий (U=1379, p=0,95).

В результате проведенного лечения получили следующие результаты: в контрольной группе значение транскутанного напряжения до лечения составило 24,79±5,03 мм рт.ст.; после оперативного лечения данные изменились до 32,60 ± 12,41 мм рт.ст. (по критерию Вилкоксона = -4,29, p<0,001). Исходя из полученных результатов можно наблюдать значительную разницу в данных после проведения традиционной профундопластики до и после лечения.

В экспериментальной группе значение транскутанного напряжения до лечения составило 24,73±5,06 мм рт.ст; после оперативного лечения данные изменились до 37,63 ± 12,00 мм рт.ст. (по критерию Вилкоксона = -4,06, p<0,001). Таким образом, исходя из полученных данных, можно наблюдать значительную разницу в результатах между контрольной и экспериментальной группами. (Рисунок 3).

При сравнительном анализе групп после проведенного оперативного вмешательства критерий U=900, а p=0,002, что меньше критического значения p=0,05.

Таким образом, отмечается значительное увеличение транскутанного напряжения кислорода тканей, при использовании предложенного нами метода оперативного вмешательства.



Рисунок 3. Измерение среднего транскутанного напряжения кислорода.

Оценка субъективных ощущений пациентов [3] показала, что при распределении пациентов по степеням ишемии, также отмечена положительная динамика в обеих группах.

В контрольной группе мы получили следующие данные рис. 4. В результате

лечения в контрольной группе количество пациентов с III Б степенью уменьшилось на 56,41% (n=22), количество пациентов с III А степенью уменьшилось на 48% (n=12), увеличилось количество с II Б степенью ишемии на (n=14), появились пациенты со II А степенью ишемии (n=12).

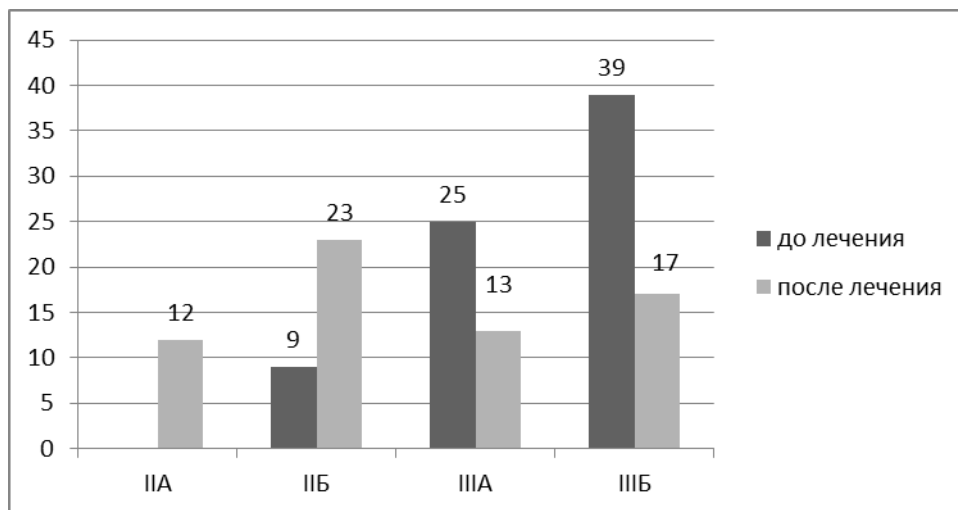


Рисунок 4. Результаты лечения в контрольной группе.

При оценке субъективных ощущений второй группы пациентов мы получили следующие данные рис. 5. В результате лечения количество пациентов с III Б степенью уменьшилось на 77,77% (n-14),

количество пациентов с III А степенью уменьшилось на 58,82% (n-10), увеличилось количество с II Б степенью ишемии на (n-12), появились пациенты со II А степенью ишемии (n-9).

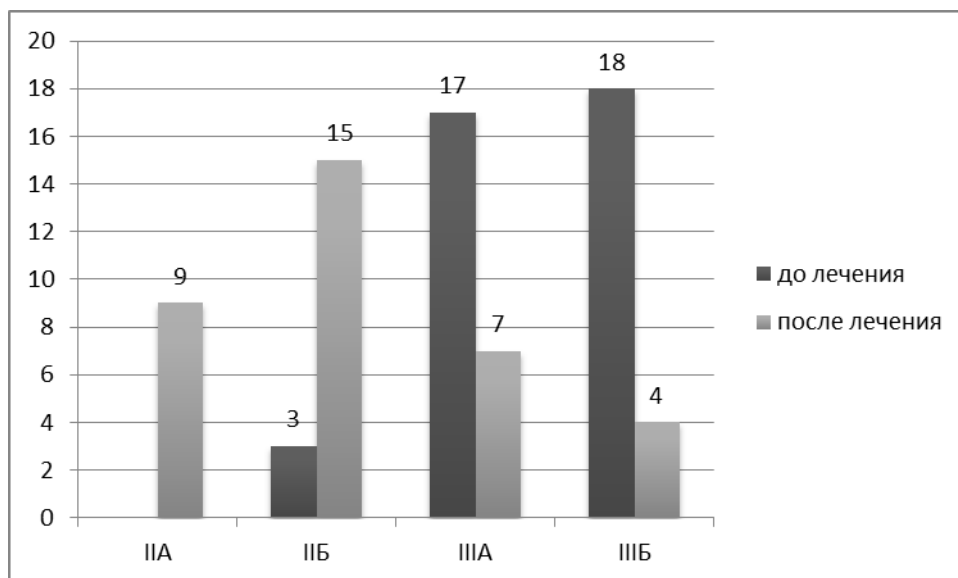


Рисунок 5. Результаты лечения в экспериментальной группе.

Летальных исходов, острых инфарктов миокарда, а также острых нарушений мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде ни в одной из исследуемых групп не отмечено.

В обеих группах в послеоперационном периоде нами также оценивалась частота и характер осложнений. Структура осложнений раннего послеоперационного периода в исследуемых группах представлена в табл.1

Таблица 1.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде по группам больных.

Вид осложнения	I (n=73)		II (n=38)	
	Абс	%	Абс	%
Тромбоз зоны реконструкции	5	6,8%	1	2,6%
Кровотечение из области сосудистого анастомоза	1	1,3%	-	-
Лимфорея	6	8,2%	2	5,2%
Раневая инфекция	1	1,3%	1	2,6%
Всего	10	13,6%	4	10,5%

Безуспешность тромбэктомий, а также раневая инфекция, явились причиной выполнения больших ампутаций нижних конечностей у 11 пациентов, что составило 10% от общего числа больных обеих групп.

Обсуждение результатов исследования

Публикации последних лет свидетельствуют о том, что процент ампутаций у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей остаётся на достаточно высоком уровне [6, 8, 24]. Улучшить гемодинамику в конечности, хирургическим путём возможно лишь немногим более 80% больных [22,29], однако в долгосрочной перспективе этот процент, к сожалению, непродолжителен в 34-63,5% наблюдений [23].

В результате проведенного исследования сравнивались результаты традиционной профундопластики и предложенного нами метода оперативного вмешательства. В контрольной группе традиционная профундопластика у больных показала повышение транскутанного напряжения кислорода с 24,79 до 32,60 мм рт.ст. Данные результаты соотносятся с результатами авторов Leather R.P. Power, A.M. Karmody [28] и White Ch.J., Gray W.A. [32], которые приводили данные о повышении транскутанного напряжения после оперативного лечения.

Результаты исследований, проведенных российскими авторами Гавриленко А.В., Котовым А.Э., Лепшовым М.К. и др. также подтверждают эффективность выполняемой традиционной профундопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [8].

Однако ряд авторов Schwartz M.E., Harrington J, Schanzer H.J., White ChJ, Gray W.A. [30] описывают у больных сохранение ишемии, тромбозы зон реконструкции, лимфорею, раневую инфекцию, ампутации конечности в послеоперационном периоде. И в

нашем исследовании после выполнения традиционной профундопластики у 10% пациентов не было отмечено положительной динамики. А в отдельных случаях наблюдались технические сложности во время операции, такие как сохранение прецизионности наложения заплаты.

Учитывая такие факторы, как сохранение ишемии конечности, описанные ранее осложнения, технические трудности выполнения традиционной профундопластики на артериях мелкого калибра (сохранение прецизионности наложения заплаты), увеличение времени проведения оперативного вмешательства, выполнение профундопластики от уровня ветвей 2 и 3 - го порядка, нами была внедрена альтернативная тактика оперативного лечения пациентов с атеросклеротической окклюзией бедренно – подколенного сегмента. Исходя из того, что данная методика позволяет проводить профундопластику лишь до уровня ветвей 1-го порядка, после чего выполняется эндоваскулярная баллонная ангиопластика глубокой бедренной артерии и ее ветвей, нами предполагалось повышение качества прецизионности наложения заплаты, уменьшение лимфореи и тромбозов зон реконструкции в послеоперационном периоде, увеличение транскутанного напряжения кислорода за счет баллонной ангиопластики глубокой бедренной артерии не только на уровне ветвей 2 и 3-го порядка, но и на более дистальных мелких артериях.

В экспериментальной группе значение транскутанного напряжения до лечения составило 24,73±5,06 мм рт.ст.; после оперативного лечения данные изменились до 37,63 ± 12,00 мм рт.ст. (по критерию Вилкоксона = -4,06, p<0,001). Таким образом, исходя из полученных данных, можно наблюдать значительную разницу в

результатах между контрольной и экспериментальной группами.

При сравнительном анализе результатов проведенных оперативных вмешательств в контрольной и экспериментальной группах критерий $U=900$, при этом $p=0,002$, что меньше критического значения $p=0,05$. Таким образом, отмечается значительное увеличение транскутанного напряжения кислорода тканей, при использовании предложенного нами метода оперативного вмешательства.

Количество и характер осложнений в контрольной группе нашего исследования в сравнении с результатами исследований роли профундопластики у пациентов с критической ишемией конечностей в исследованиях других авторов [7,26,32] аналогичны.

Таким образом, сравнительный анализ осложнений в контрольной и в экспериментальной группах в проведенном нами исследовании не показал значимых различий в количестве осложнений между группами, точный критерий Фишера составил $p=0,88$ (что больше критического значения $p = 0,05$).

Результаты в экспериментальной группе показали более высокие показатели транскутанного напряжения кислорода, чем в контрольной группе, что говорит о преимуществе предложенного метода оперативного лечения данной категории пациентов. Учитывая совпадение результатов по частоте осложнений в обеих группах предложенный нами метод преимуществ не выявил.

Выводы:

1. После проведенной профундопластики у 58,9% пациентов отмечалось субъективное снижение ишемии, из тяжелой в умеренную. При измерении транскутанного напряжения кислорода тканей отмечено увеличение среднего транскутанного напряжения с 24,79 мм рт.ст. до 32,60 мм рт.ст.

2. У пациентов, которым была проведена профундопластика в сочетании с балонной ангиопластикой глубокой бедренной артерии и ее ветвей у 71,05% отмечалось снижение ишемии из тяжелой в умеренную. При измерении транскутанного напряжения кислорода тканей, также отмечается прирост среднего транскутанного напряжения с 24,73 мм рт.ст до 37,63 мм рт.ст.

Работа выполнена в рамках магистерской диссертации по теме: «Оптимизация тактики лечения при атеросклеротическом поражении бедренно-подколенного сегмента» по специальности 6М110100 Медицина (2016-2018гг.)

Финансирование. Дополнительного финансирования сторонними организациями не было.

Авторы заявляют, что ни одна из частей данной работы не заявлялась для опубликования и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Вклад авторов:

Муфасалов Р.К. - набор клинического материала, проведение исследования, поиск и обзор литературы, написание статьи.

Жусупов С.М. - научное руководство, помощь в поиске клинического материала, проведении исследования.

Сабеков Р.Д. – поиск и обзор литературы.

Литература:

1. Абалмасов К.Г., Бузиашили Ю.И., Морозов К.М. и др. Результаты реконструктивных операций у больных с атеросклеротическим поражением артерий дистальнее паховой складки (анализ 7-летнего опыта) // Анналы хирургии. 2003. № 2. С.47-51.
2. Аракелян В.С., Тутов Е.Г., Сергеев С.Ю. Результаты реконструктивных операций на бедренно-подколенно-тибиальном сегменте у больных с критической ишемией нижних конечностей // РАМН Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева. 2008 (9). № 6. С. 108.
3. Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники. - М., 2000. - 448с.
4. Бокерия Л.А., Темрезев М.Б., Коваленко В.И., Борсов М.Х., Булгаров Р.С., Альбориев И.Н. Актуальные проблемы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей - пути решения (состояние проблемы) // Анналы хирургии. 2011. №1. С 5-9.
5. Бокерия Л.А., Темрезев М.Б., Борсов М.Х., Абдулгасанов Р.А., Коваленко В.И., Калитко И.М. Повторные реконструктивные операции при реокклюзии в бедренно-подколенном сегменте // Анналы хирургии. 2011. №3. С 41-44.
6. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Кузубова Е.А. Выбор хирургической тактики и

методики реваскуляризации после неэффективных реконструктивных сосудистых операций на нижних конечностях // *Анналы хирургии*. 2001. №1. С. 48-53.

7. *Гавриленко А.В., Скрылев А.В.* Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей, обусловленной поражениями артерий инфраингвинальной локализации. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008; 14:3:111-117.

8. *Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лепшоков М.К.* Результаты профундопластики у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // *Хирургия*. 2017. №9. С 17-20.

9. *Затевахин И.И.* Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий / И.И. Затевахин, Г.В. Говорунов, И.И. Сухарев. — М., 1993. — 157 с.

10. *Затевахин И.И., Шкловский В.Н.* Баллонная ангиопластика при ишемии нижних конечностей: руководство для врачей М.: Медицина, 2016. - 256 с.

11. *Покровский А.В. с соавт.* Клиническая ангиология, М., 2004г. - С. 17-28.

12. *Покровский А.В.* Состояние сосудистой хирургии в России в 2008 году.- М., 2009.- 86 с.

13. *Казанчян П.О., Попов В.А., Белкин А.А., Дебелый Ю.В.* Хроническая критическая ишемия нижних конечностей, результаты реконструктивных операций и реваскуляризирующей остеотрепанации // *Грудная и сердечнососудистая хирургия*. 1996. №6. С. 3 16-317.

14. *Казанчян П.О., Дебелый Ю.В., Попов В.А.* Выбор оптимальной хирургической тактики у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей: пособие для врачей. - М., 2004. - 26 с.

15. *Казьмин З.В.* Комплексное хирургическое и консервативное лечение хронической критической ишемии при отсутствии условий прямой реваскуляризации нижних конечностей: канд. дис...., 2006. 216 с.

16. *Капутиш М.Ю., Овчаренко Д.В., Сорока В.В. и др.* Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей // *Материалы 19-й междунар. конф. Краснодар*; 2008. С. 156.

17. *Кохан Е.П., Заварина И.К.* Избранные лекции по ангиологии. М.: Наука; 2000. 111. с

18. *Рабкин И.Х.* Рентгенэндовазальная

хирургия. - М.: Медицина, 1987.- С. 201-212.

19. *Рабкин И.Х.* Рентгенэндовазальная хирургия - М.: Медицина, 1987.- С.41-62.

20. *Andersen C.A., Rich N.M., Collins G.J., McDonald P.T.* Il trattamento to chirurgicodellaostruzioniaorto — illiache a femoropoplitelconripistinodella sola femoraleprofunda // *Minerva chir.* 1978; P. 95-98.

21. *Bainton D., Sweetnam P., Baker I. [et al.]* Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study // *Br. Heart J.* 1994. Vol.72(2). P. 128-132.

22. *Cambria R.P., Kaufman J.A., L'Italien G.J. [et al.]* Magnetic resonance angiography in the management of lower extremity arterial occlusive disease: a prospective study // *J. Vase. Surg.* 1997. Vol.25(2). P. 380-389.

23. *Dawson D.E., Hagiho Ri.T.* Critical limb ischemia // *Gurr. Treatioptions; Cardiovasc. Med;* 2016. Vol. № 3; P. 34-35.

24. *Dardik H., Silvestri F., Alasio T. [et al.]* Improved method to create the common ostium variant of the distal arteriovenous fistula for enhancing crural prosthetic graft patency // *J. Vase. Surg.* 1996. Vol.24(2). P. 240-248.

25. *Flanigan D.P.* Preoperative Doppler testing and imaging in patients with lower limb ischemia // *Diagnostic Techniques and Assesment Procedures in Vascular Surgery.* London, 1985. P. 50-59.

26. *Graziano J.L., Olander G.A., Lai R.B.* Significance of the Profunda Femoris Artery in Extremities with Marked Ischemia // *Amer Surg.* 1989. P. 229-232.

27. *Little M.J., Venclova I., Loewenthal J.* Symptomatic Atherosclerosis of the lower Limbs // *Arch Surg.* 1969. P. 13-515.

28. *Leather R.P., Power A.M.* A reappraisal of the in situ saphenous vein arterial bypass: its use in limb salvage // *Surgery.* 1979. Vol.86. P. 453-461.

29. *Martin P., Renwick S., Stephenson C.* On the surgery of the profundafemoris artery // *Br J Surg.* 1968. №(7) P. 539-542.

30. *Schwartz M.E., Harrington J., Schanzer H.J.* Wound complications following in-situ bypass // *J. Vase. Surg.* 2016. Vol. 7. P. 802-807.

31. *Thompson B.W.* The role of profundoplasticirevasculari sat ion of the lower extremity // *Am J Surg.* 1976. P. 710-715

32. White Ch.J., Gray W.A. Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease // An Evidence-Based Review. *Circulation*. 2007. P. 2203-2215.

References:

1. Abalmasov K.G., Buziashvili Yu.I., Morozov K.M. Rezul'taty rekonstruktivnykh operatsii u bol'nykh s ateroskleroticheskim porazheniem arterii distal'nee pakhovoi sklادki (analiz 7-letnego opyta) [The results of reconstructive surgery in patients with atherosclerotic lesions of the arteries distal to the inguinal fold (analysis of the 7-year experience)]. *Annaly khirurgii* [Annals of surgery]. 2003. № 2. P. 47-51. [in Russian]

2. Arakelyan B.C., Tutov E.G., Sergeev S.Yu. Rezul'taty rekonstruktivnykh operatsii na bedrenno-podkolenno-tibial'nom segmente u bol'nykh s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei [The results of reconstructive surgery on the femoropopliteal - tibial segment in patients with critical lower limb ischemia]. *RAMN Byul. im. A.N. Bakuleva* [RAMS Bulletin named after A.N. Bakulev]. 2008. V.9. № 6. P. 108. [in Russian]

3. Belov Yu.V. *Rukovodstvo po sosudistoi khirurgii s atlasom operativnoi tekhniki* [Manual on Vascular Surgery with Operative Atlas]. - M., 2000. P. 448 [in Russian]

4. Bokeriya L.A., Temrezov M.B., Kovalenko V.I., Borsov M.Kh., Bulgarov R.S., Al'boriev I.N. Aktual'nye problemy khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei - puti resheniya (sostoyanie problemy) [Actual problems of surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower limbs - ways of solving (the state of the problem *Annaly khirurgii* [Annals of surgery]. 2011. №1. P. 5-9. [in Russian]

5. Bokeriya L.A., Temrezov M.B., Borsov M.Kh., Abdulgasanov R.A., Kovalenko V.I., Kalitko I.M. Povtornye rekonstruktivnye operatsii pri reokklyuzii v bedrenno-podkolennom segmente [Repeated reconstructive surgery for reocclusion in the femoropopliteal segment]. *Annaly khirurgii* [Annals of surgery]. 2011. №3. P. 41-44. [in Russian]

6. Gavrilenko A.V., Skrylev S.I., Kuzubova E.A. Vybór khirurgicheskoi taktiki i metodiki revaskulyarizatsii posle neeffektivnykh rekonstruktivnykh sosudistyx operatsii na nizhnikh konechnostyakh [The choice of surgical tactics and methods of revascularization after ineffective

reconstructive vascular operations on the lower limbs]. *Annaly khirurgii* [Annals of surgery]. 2001. №1. P. 48-53. [in Russian]

7. Gavrilenko A.V., Skrylev A.V. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei, obuslovlennoi porazheniyami arterii infraingival'noi lokalizatsii. [Reconstructive surgery of late reocclusion of the aorta and peripheral arteries]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2008. P. 117. [in Russian]

8. Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Lepshokov M.K. Rezul'taty profundoplastiki u patsientov s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei. [Results of profundoplasty in patients with critical ischemia of the lower limbs]. *Khirurgiya* [Surgery]. 2017. №9. P. 17-20. [in Russian]

9. Zatevakhin I.I., G.V. Govorunov, I.I. Sukharev *Rekonstruktivnaya khirurgiya pozdnei reokklyuzii aorty i perifericheskikh arterii* [Reconstructive surgery of late reocclusion of the aorta and peripheral arteries]. M.: Meditsina, 1993. P. 157. [in Russian]

10. Zatevakhin I.I., Shklovskii V.N. *Balonnaya angioplastika pri ishemii nizhnikh konechnostei: rukovodstvo dlya vrachei* [Balloon angioplasty with lower limb ischemia: a guide for physicians] M.: Meditsina, - 2016. P. 256. [in Russian]

11. Pokrovskii A.V. s soavt. *Klinicheskaya angiologiya* [Clinical Angiology]. M., 2004. - P. 17-28. [in Russian]

12. Pokrovskii A.V. *Sostoyanie sosudistoi khirurgii v Rossii v 2008 godu* [The state of vascular surgery in Russia in 2008]. M., 2009. P. 86. [in Russian]

13. Kazanchyan P.O., Popov V.A., Belkin A.A., Debelyi Yu.V. Khronicheskaya kriticheskaya ishemiya nizhnikh konechnostei, rezul'taty rekonstruktivnykh operatsii i revaskulyariziruyushchei osteotrepantsii [Chronic critical lower limb ischemia, the results of reconstructive surgery and revascularization osteotrepantation]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Thoracic and cardiovascular surgery]. 1996. №6. P. 16-317. [in Russian]

14. Kazanchyan P.O., Debelyi Yu.V., Popov V.A. [i dr.]. *Vybór optimal'noi khirurgicheskoi taktiki u bol'nykh s khronicheskoi kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei: posobie dlya vrachei* [The choice of optimal surgical tactics in patients with

chronic critical ischemia of the lower limbs: a manual for "doctors". M., 2004. P. 26. [in Russian]

15. Kaz'min Z.V. *Kompleksnoe khirurgicheskoe i konservativnoe lechenie khronicheskoi kriticheskoi ishemii pri otsutstvii uslovii pryamoi revaskulyarizatsii nizhnikh konechnostei: kand.dis....* [Complex surgical and conservative treatment of chronic critical ischemia in the absence of conditions of direct revascularization of the lower limbs: cand.dis.... 2006. P. 216. [in Russian]

16. Kaputishch M.Yu., Ovcharenko D.V., Soroka V.V. i dr. *Translyuminal'naya ballonnaya angioplastika v lechenii kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei.* [Transluminal balloon angioplasty in the treatment of critical lower limb ischemia]. *Materialy 19-i mezhdunar. Konf.* [Materials of the 19th international. Konf]. Krasnodar; 2008. P. 156. [in Russian]

17. Kokhan E.P., Zavarina I.K. *Izbrannye lektsii po angiologii* [Selected lectures on angiology]. M.: Nauka: 2000. pp. 111. [in Russian]

18. Rabkin I.Kh. *Rentgenendovaskulyarnaya khirurgiya* [X-ray endovascular surgery]. M.: Medicine. 1987. P. 201-212. [in Russian]

19. Rabkin I.Kh. *Rentgenendovaskulyarnaya khirurgiya* [X-ray endovascular surgery]. M.: Medicine, 1987. P. 416. [in Russian]

20. Andersen C.A., Rich N.M., Collins G.J., McDonald P.T. *Il trattamento to chirurgico della ostruzione aorto-iliache a femoropoplitele con ripristino della sola femorale profunda.* *Minerva chir.* 1978. P. 95-98.

21. Bainton D., Sweetnam P., Baker I. [et al.] *Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study.* *Br. Heart J.* 1994. Vol.72(2). P. 128-132.

22. Cambria R.P., Kaufman J.A., L'Italien G.J. [et al.] *Magnetic resonance angiography in the*

management of lower extremity arterial occlusive disease: a prospective study. *J. Vase. Surg.* 1997. Vol.25(2). P. 380-389.

23. Dawson D.E., Hagiho Ri.T. *Critical limb ischemia. Gurr. Treatioptions; Cardiovasc. Med;* 2016. Vol. № 3; P. 34-35.

24. Dardik H., Silvestri F., Alasio T. [et al.] *Improved method to create the common ostium variant of the distal arteriovenous fistula for enhancing crural prosthetic graft patency.* *J. Vase. Surg.* 1996. Vol.24(2). P. 240-248.

25. Flanigan D.P. *Preoperative Doppler testing and imaging in patients with lower limb ischemia. Diagnostic Techniques and Assesment Procedures in Vascular Surgery.* London, 1985. P. 50-59.

26. Graziano J.L., Olander G.A., Lai R.B. *Significance of the Profunda Femoris Artery in Extremities with Marked Ischemia.* *Amer Surg.* 1989. P. 229-232.

27. Little M.J., Venclova I., Loewenthal J. *Symptomatic Atherosclerosis of the lower Limbs.* *Arch Surg.* 1969. P. 13-515.

28. Leather R.P., Power A.M. *A reappraisal of the in situ saphenous vein arterial bypass: its use in limb salvage.* *Surgery.* 1979. Vol.86. P. 453-461.

29. Martin P., Renwick S., Stephenson C. *On the surgery of the profundafemoris artery.* *Br J Surg.* 1968. №(7) P. 539-542.

30. Schwartz M.E., Harrington J., Schanzer H.J. *Wound complications following in-situ bypass.* *J. Vase. Surg.* 2016. Vol. 7. P. 802-807.

31. Thompson B.W. *The role of profundoplasticirevasculari sat ion of the lower extremity.* *Am J Surg.* 1976. P. 710-715

32. White Ch.J., Gray W.A. *Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease. An Evidence-Based Review.* *Circulation.* 2007. P. 2203-2215.

Контактная информация:

Муфасалов Радик Куанышевич – магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина», Павлодарский филиал ГМУ г. Семей, врач-рентгеноангиохирург КГП на ПХВ «Городская больница №1 города Павлодар» г. Павлодар, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Павлодар ул. Гагарина 76/3-69

e-mail: radjos@mail.ru

Телефон: +77051656964; +77071656964

Получена: 20 мая 2018 / Принята: 7 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.13-616-036.81-617.58-089

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ринат Д. Сабеков¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6171-0212>

Радик К. Муфасалов¹⁻²,

Сабит М. Жусупов¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Павлодарский филиал Государственного медицинского университета города Семей,

² КГП на ПХВ «Городская больница №1 города Павлодар», г. Павлодар, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: По данным трансатлантического консенсуса (TASC II 2007 США) около 90% ампутаций нижних конечностей, во всем мире, производится с учётом критической ишемии нижних конечностей (КИНК). Наиболее часто встречаемые заболевания при КИНК с сопутствующей ХСН, это поражение аорто-подвздошного сегмента (АПС), при лечении которого, в большинстве случаев используют шунтирование и эндоваскулярные методы. При невозможности проведения прямых реваскуляризирующих операций, у данной категории пациентов сохраняется высокий риск ампутации конечности на уровне бедра и летальные исходы. Поэтому, на сегодняшний день остается не решенной проблемой выбор оптимальной тактики хирургического лечения при поражении артерий АПС, при невозможности проведения прямых реваскуляризирующих операций.

Цель исследования: оптимизация хирургической тактики при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы: Ретроспективное не рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в период с марта 2013 по ноябрь 2017 гг. в условиях Городской больницы №1 г. Павлодара с участием 120 пациентов с критической ишемией нижних конечностей с поражением аорто-подвздошного сегмента и общей бедренной артерии на фоне хронической сердечной недостаточности II–III стадии по NYHA.

Были выделены 3 лечебные группы пациентов *Критериями включения* в исследование являлись (согласно классификации TASC II 2007) (тип А, тип В, тип С):

1-я группа - аорто-бедренное бифуркационное аллошунтирование, n = 40;

2-я группа - эндоваскулярное стентирование подвздошных артерий, n = 40;

3-я группа - гибридная операция, где на первом этапе выполнялось стентирование подвздошной артерии, на втором этапе - открытая операция бедренно-бедренное перекрестное алло-шунтирование, n = 40.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, поражение АПС тип D, необратимая ишемия нижней конечности, гангрена.

Объем и вид оперативного вмешательства определяли на основании клинических и инструментальных данных. Группы были сопоставимы по характеру и соотношению выполненных операций.

Во всех статистических расчетах пороговой величиной уровня значимости p выбрана 0,05 [10]. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферони (в качестве критического значения p брали произведение порогового значения $p=0,05$ и количества

сопоставлений) с применением программного обеспечения Statistica 8.0 (лицензия № STA862D175437Q) [16].

Результаты исследования: Данные послеоперационного периода 1-й группы сопровождались высокой частотой сердечных осложнений, что составило 10%, ампутации проведены в 18% случаев, летальный исход зарегистрирован в 11% случаев.

Во 2-й группе, снизился риск сердечных осложнений до 1%, но процент ампутаций увеличился до 25%, отмечено снижение летальных исходов - 5%.

В 3-й группе, позволило снизить сердечные осложнения до 2%, ампутации так же снизились до 16%, летальные исходы до 6%.

Выводы: Таким образом, лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при сопутствующей ХСН, показало высокую эффективность и малую травматичность гибридных вмешательств, что позволило улучшить и расширить объем хирургической помощи пациентам с поражением аорто-подвздошного сегмента.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, аорто-подвздошный сегмент, стентирование и баллонная ангиопластика, гибридные операции, хроническая сердечная недостаточность.

Summary

SURGICAL TACTICS IN CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Rinat D. Sabekov¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6171-0212>

Radik K. Mufassalov¹⁻²,

Sabit M. Zhussupov¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Pavlodar branch of Semey State Medical University,
Pavlodar, the Republic of Kazakhstan.

² Pavlodar City Hospital №1 Unitary Enterprise Based on the Right of Economic
Management,
Pavlodar, the Republic of Kazakhstan.

Introduction: At the present stage, according to the data of the transatlantic consensus (TASC II 2007 USA), about 90% of amputations of the lower limbs are performed around the world in view of the critical lower limb ischemia (CLLI). The most common diseases with CLLI with concomitant CHF are aorto-iliac segment lesions. In the treatment of lesions of the arteries of the aorto-iliac segment, surgical methods of treatment (shunting and endovascular methods of treatment) are used in most cases. In case of impossibility of direct revascularization operations in these patients is a high risk of amputation at hip level and deaths. Therefore, for today the choice of tactics of surgical treatment for lesions of arteries of the aorto-iliac segment remains unresolved, if direct revascularization operations are not possible.

Objective: optimization of surgical tactics in critical lower limb ischemia in patients with chronic heart failure.

Materials and Methods: The design of the study is a retrospective, non-randomized controlled trial conducted between March 2013 and November 2017 in the City Hospital № 1 of Pavlodar with the participation of 120 patients with critical ischemia of the lower limbs with aorto-iliac segment and general femoral artery in the background of chronic heart failure II-III stage according to NYHA.

According to the design of the study, three treatment groups of patients were identified. Criteria for inclusion in the study were (according to the TASC II 2007 classification type A, type B, type C):

Group 1 - patients with open type of surgical intervention (aorto-femoral bifurcation allo-shunting), n = 40;

2-nd group - patients with endovascular operation (endovascular stenting of the iliac arteries), n = 40;

Group 3 - patients with a hybrid operation, n = 40.

The following were exceptions: failure to take part in the study, lesion of the aorto-iliac segment of type D, irreversible ischemia of the lower extremity, gangrene.

All patients had carried out surgical interventions for atherosclerotic lesion of the aorto-iliac segment. The volume and type of surgical intervention was determined on the basis of clinical and instrumental data. There is informed consent from patients for the study. The clinic's management is acquainted with the results of the study and does not object to further use of the results for publication in the press.

In all statistical calculations, the threshold values of the study, the basic calculations of the derived indicators, the frequency characteristic of the characteristics, the construction of the diagrams were carried out using Microsoft Excel 2016 software (license № 00201-10554-16848-AA351) [14], all calculations were performed by Statsoft Statistica 8.0 license number STA862D175437Q) [14].

Results of the study: The data of the postoperative period of the 1st group were accompanied by a high incidence of heart complications, which amounted to 10%, amputations were performed in 18% of cases, and death was registered in 11% of cases.

In the second group, the risk of heart complications decreased to 1%, but the percentage of amputations increased to 25%, deaths 5%.

In the third group it was possible to reduce heart complications to 2%, amputations also decreased to 16%, deaths to 6%.

Conclusion: Thus, treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities with concomitant CHF showed high efficiency and low traumaticity of hybrid interventions, which allowed to improve and expand the volume of surgical care with lesion of the aorto-podvdoshnogo segment.

Keywords: *obliterating atherosclerosis, aorto-iliac segment, stenting and balloon angioplasty, hybrid operations, chronic heart failure.*

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТІСПЕУШІЛІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ АЯҚ БЕЛДЕУІНІҢ КРИТИКАЛЫҚ ИШЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ ХИРУРГИЯЛЫҚ ӘДІСТЕР

Ринат Д. Сабеков ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-6171-0212>

Радик К. Муфасалов ¹⁻²,

Сабит М. Жусупов ¹⁻², <https://orcid.org/0000-0002-0551-126X>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университетінің Павлодар Филиалы. Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

² ШЖҚ «№1 Павлодар қалалық ауруханасы» КМК. Павлодар қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Заманауи тұрғыда трансатлантикалық консенсус (TASK II 2007 США) мәліметтері бойынша бүкіл әлемде аяқ белдеуінің 90% ампутациясы аяқ белдеуінің критикалық ишемия есебінен жүргізіледі. Созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастардың аяқ белдеуінің критикалық ишемиясында жиі кездесетін сырқаттардың бірі, ол аорто-мықындық сегмент.

Аорто-мықындық сегмент артерияларының зақымдалуындағы ем ретінде көпшілік жағдайда хирургиялық әдіс қолданылады (шунттау және эндоваскулярлы емдеу әдістері).

Тура реваскулярлы операция жүргізу мүмкін емес жағдайда, бұл сатыдағы науқастарда сан деңгейіндегі ампутацияға және летальды жағдайға қауіп сақталады. Сол себепті, бүгінгі таңда тура реваскулярлы операциялар жүргізе алмаған жағдайда, аорто-мықындық сегментінің зақымдалуы кезіндегі хирургиялық әдістерді таңдау әлі шешілмеген мәселе болып қалады.

Зерттеу мақсаты: Созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастардың аяқ белдеуінің критикалық ишемиясы кезіндегі хирургиялық әдістерді белсендіру.

Әдістер мен құралдар: Зерттеу дизайны наурыздың 2013 - карашаның 2018жж аралығында Павлодар қаласының №1 қалалық ауруханасында НҰНА бойынша II-III дәрежедегі созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар, аорто-мықындық сегменті және жалпы сан артериясының зақымдалуымен аяқ белдеуінің критикалық ишемиясы бар 120 науқасқа жүргізілген ретроспективті, рандомизацияланбаған бақылау. Зерттеу дизайнына сәйкес, науқастарды 3 емдік топқа бөлінеді. (TASK II 2007 США классификациясы бойынша) (Тип А, Тип В, Тип С);

1-ші топ- операцияны ашық түрде (аорто-сан бифуркациялық аллошунттау) жүргізген науқастар, n-40;

2-ші топта –эндоваскулярлы операциялар жүргізілген науқастар (мықын артериясын эндоваскулярлы стенттеу) n-40;

3-ші топта – гибриді операция жүргізген науқастар, n-40.

Ерекше критерий болып; зерттеуге қатысудан бас тартқан, аорто-мықын сегментінің зақымдалу тип D, атап айтқанда аяқ белдеуінің қайтымсыз ишемиясы, гангрена.

Барлық пациенттерге аорто-мықын сегментінің атеросклеротикалық зақымдалуы бойынша операциялық кірісулер жасадық. Операциялық кірісулер көлемі мен түрін клиникалық және инструменталдық мәліметтерге сүйене отырып анықтадық. Науқастардан зерттеу жүргізілу жайлы келісім алынды. Емхана басқармасы зерттеу нәтижелерімен танысты және болашақта нәтижелерін жариялауға қарсылық білдірмеді.

Барлық зерттеу көлемінің статистикалық есептері, базалық есептеу, жиілікті сипаттамалық белгілер, диаграмма құру Microsoft Excel 2016(лицензия № 00201-10554-16848-AA351), ал есептеулер Statsoft Statistica 8.0 (лицензия STA862D175437Q)программа көмегімен жүргізілді.

Нәтижесі: Операциядан кейінгі периодта – 1-ші топтағы науқастар, ол өз кезегінде 10% жоғары жиілікті жүрек асқынуларымен жүрсе, 18% ампутация жасалды, 11% летальды жағдаймен қосарланды. 2-ші топта, бұл жағдайда жүректік асқынулар 1% дейін қауіп төмендеді, алайда ампутация пайызы 25%, летальды жағдай 5% артты. 3-ші топта, бұл кезде жүректік асқынулар 2% төмендесе, ампутация көрсеткіші 16%, летальды жағдай 6% төмендеді.

Қорытынды: Сондықтан, созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастардың аяқ белдеуінің критикалық ишемиясы кезінде жоғары эффективті және жарақаттану дәрежесі аз - гибриді операциялық араласу болып келеді, ол өз кезегінде аорто-мықындық сегменттің зақымдалу кезінде хирургиялық көмектің көлемін кеңейтіп, жақсартты.

Негізгі сөздер: *Облитерлеуші атеросклероз, аорто-мықындық сегмент, стенттеу және баллондық ангиопластика, гибриді операция, созылмалы жүрек жетіспеушілігі.*

Библиографическая ссылка:

Сабеков Р.Д., Муфасалов Р.К., Жусупов С.М. Хирургическая тактика при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Наука и Здоровье. 2018. 3 (Т.20). С. 74-87.

Сабеков Р.Д., Муфасалов Р.К., Жусупов С.М. Surgical tactics in critical lower limb ischemia in patients with chronic heart failure // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 74-87.

Сабеков Р.Д., Муфасалов Р.К., Жусупов С.М. Созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастардың аяқ белдеуінің критикалық ишемиясы кезіндегі хирургиялық әдістер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 74-87.

Введение

На современном этапе по данным трансатлантического консенсуса (TASC II 2007 США) около 90% ампутаций нижних конечностей во всем мире производится с учётом критической ишемии нижних конечностей (КИНК). В течение первого года после диагностики критической ишемии нижних конечностей около 25% пациентов нуждаются в высокой ампутации (TASC II, 2007). Критическую ишемию нижних конечностей следует считать серьёзным осложнением артериальной недостаточности нижних конечностей. Частота критической ишемии нижних конечностей составляет около 500–1000 пациентов на 1 миллион населения в год (TASC II 2007). Лечение и прогноз для большинства пациентов с критической ишемией нижних конечностей были неутешительными, что во многом определяется сопутствующим церебральным и коронарным атеросклерозом, а также хронической сердечной недостаточностью (ХСН). [1].

Научно установлено, что критическая ишемия конечностей имеет свойство сопровождаться коронарными поражениями в 30 % случаев, а поражения церебральных артерий - в 38 % случаев, в то время как сочетание критической ишемией нижней конечности с хронической сердечной недостаточностью в отдельных контингентах пациентов превышает половину случаев. Риск развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных с критической ишемией нижних конечностей в три раза выше, чем у больных с перемежающейся хромотой, что определяет высокий показатель коморбидности критической ишемией нижней конечности и хронической сердечной недостаточностью. Летальность у пациентов с критической ишемией нижних конечностей, особенно в сочетании с ХСН, в первый год составляет приблизительно 20% и через пять лет – 40-70%. [1].

Отдаленные результаты хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей не следует считать удовлетворительным в связи с

сохраняющейся высокой летальностью в этой популяции пациентов, в основном за счет коронарной и церебральной патологии, в первую очередь ХСН. По доступной литературе не отслеживаются отдаленные результаты хирургических и эндоваскулярных вмешательств в зависимости от степени, уровня и степени окклюзионно-стенотических процессов, наличия сопутствующей ХСН. Краткосрочные и отдаленные результаты баллонной ангиопластики в большинстве исследований могут приводиться без выделения группы пациентов с критической ишемией нижних конечностей, в том числе, в сочетании с ХСН. [2].

Частое развитие КИНК на фоне сердечной декомпенсации, существенно отягощает состояние пациентов в условиях данной сочетанной патологии, значительно ухудшает прогноз. Нарастание инвалидизации и смертности определяют исключительную актуальность оптимизации хирургической тактики при КИНК у пациентов с ХСН.

Таким образом, несмотря на быстрое развитие сосудистой хирургии, лечение критической ишемии нижних конечностей в сочетании с ХСН является одним из приоритетных проблем современной медицинской ангиологии из-за значительного числа больных, выраженности течения, с противоречивыми для данной группы пациентов стратегиями лечения. [17]. Вышеизложенное и предопределило актуальность проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оптимизировать хирургическую тактику при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы исследования:

Дизайн исследования - ретроспективное не рандомизированное контролируемое исследование проводилось в период с марта 2013 года по ноябрь 2017 гг. в условиях Городской больницы №1 г. Павлодар с участием 120 пациентов с критической ишемией нижних конечностей с поражением аорто-подвздошного сегмента и общей бедренной артерии на фоне

хронической сердечной недостаточности II–III стадии по NYHA.

Согласно дизайну исследования, были выделены 3 лечебные группы пациентов.

1-я группа – пациенты, с открытым видом оперативного вмешательства (аорто-бедренное бифуркационное аллошунтирование), n = 40;

2-я группа – пациенты, с эндоваскулярной операцией (эндоваскулярное стентирование подвздошных артерий), n = 40;

3-я группа – пациенты с гибридной операцией, n = 40.

Критерии включения: пациенты с поражениями нижних конечностей согласно классификации TASC II 2007 тип А, тип В, тип С.

Критерии исключения:

- отказ от участия в исследовании;
- поражение аорто-подвздошного сегмента тип D;
- необратимая ишемия нижней конечности;
- гангрена.

Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства по поводу атеросклеротического поражения аорто-подвздошного сегмента. Объем и вид оперативного вмешательства определяли на основании клинических и инструментальных данных. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, характеру и соотношению выполненных операций.

Во всех статистических расчетах пороговой величиной уровня значимости р выбрана 0,05. [10] В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферони (в качестве критического значения р брали произведение порогового значения $p=0,05$ и количества сопоставлений) [16].

Мужчин было 64 (53,3%±m), женщины составили 56 (46,7%±m), общее количество 120. (Рис 1.)

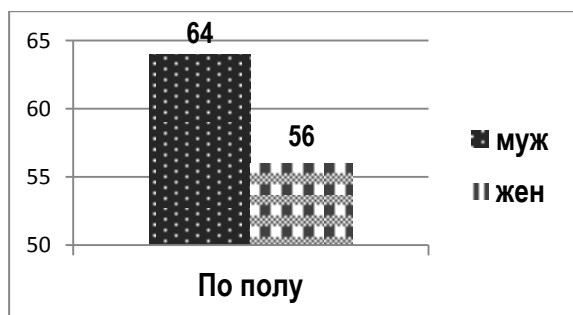


Рисунок 1. Распределение больных по полу.

Гендерный аспект в группах пациентов с КИНК на фоне ХСН характеризовался равномерным распределением мужчин и женщин.

Средний возраст больных составил 67,8 ± 0,82 лет (Рис 2.)

Сопоставление контингентов обследованных лиц по среднему возрасту показало, что различия были на уровне $p=0,39$

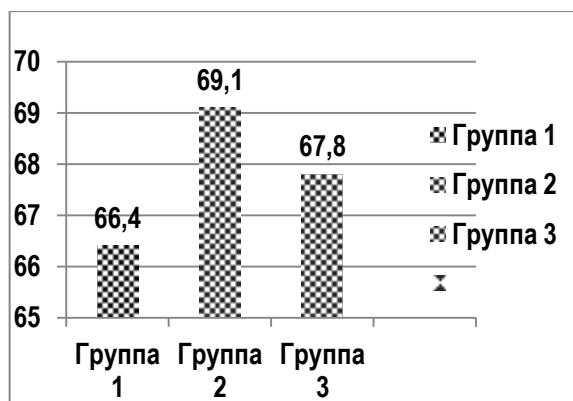


Рисунок 2. Распределение больных по возрасту.

Диагноз критическая ишемия нижней конечности (КИНК) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) устанавливался всем пациентам в соответствии с протоколами диагностики и лечения Республики Казахстан (протоколы диагностики и лечения РК 2013, рекомендации отраслевых обществ).

Пациенты были проинформированы о предстоящем проведении оперативного лечения, преимуществах и недостатках разных видов вмешательств, возможных осложнениях. Получено согласие пациента на соответствующий вид операции.

Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем использовании результатов для опубликования в печати.

Всем пациентам в Городской больнице №1 г.Павлодара проведен полный перечень диагностических исследований и общеклинические лабораторные исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), рентгенография грудной клетки, ультразвуковая доплерография и сканирование сосудов, диагностическая ангиография, фиброгастродуоденоскопия.

Уровень и протяженность поражения артерий конечности у пациентов трёх групп

определяли с помощью ангиографии (ангиограф Toshiba 2011г) или дуплексного ангиосканирования (УЗИ аппарат Logic p6).

С целью определения показаний и объема оперативного вмешательства пациентам в предоперационном периоде выполняли комплексное обследование, которое включало проведение ультразвукового исследования артерий, транскутанной оксиметрии (аппарат Radiometr TCM 400 Дания 2014г) и периферической артериографии. В послеоперационном периоде эффективность выполнения вмешательств оценивали по динамике клинических проявлений ишемии, а также с помощью УЗИ с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), пиковой линейной скорости кровотока, стопо-лучезапястного скоростного индекса, а также оценивали результаты транскутанной оксиметрии.

Общими показаниями к диагностической артериографии была необходимость определения характера, локализации патологического процесса и оценки состояния артериального русла в области поражения, изучения компенсаторных возможностей коллатерального кровотока, определение адекватной хирургической тактики лечения.

С целью оценки состояния микроциркуляторного русла нижних конечностей, всем пациентам определяли парциальное давление кислорода в поверхностных мягких тканях.

В работе использованы рекомендации описанные в Трансатлантическом международном консенсусе (TASC II 2007), указанные рекомендации рассматривают изолированные поражения аорто-подвздошного сегмента.

Так в 1-й группе проводились открытые операции для реконструкции аорто-подвздошного сегмента (аорто-бедренное бифуркационное аллошунтирование).

Во 2-й группе выполнялись эндоваскулярные операции стентирование и баллонная ангиопластика подвздошных артерий.

В 3-й группе гибридных операций первым этапом выполнялось стентирование подвздошной артерий, вторым этапом

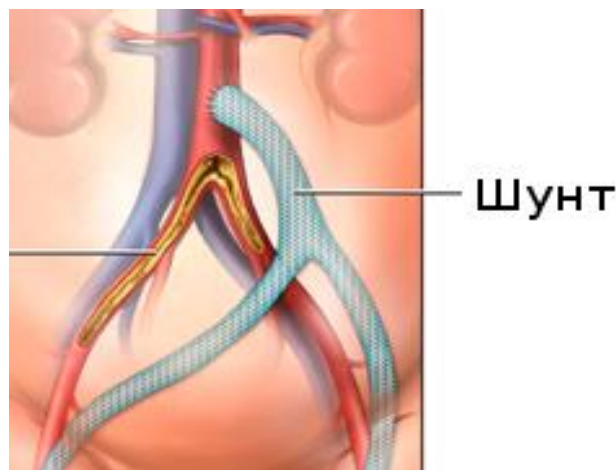
открытая операция бедренно-бедренное перекрестное алло-шунтирование.

Во всех трех группах в послеоперационном периоде был проведен анализ объективных и субъективных показателей, таких как: частота сердечных осложнений (отек легких, инфаркт миокарда), ампутации конечности и летальный исход.

Результаты исследования.

После выполненных операций в трех группах критическая ишемия купировалась.

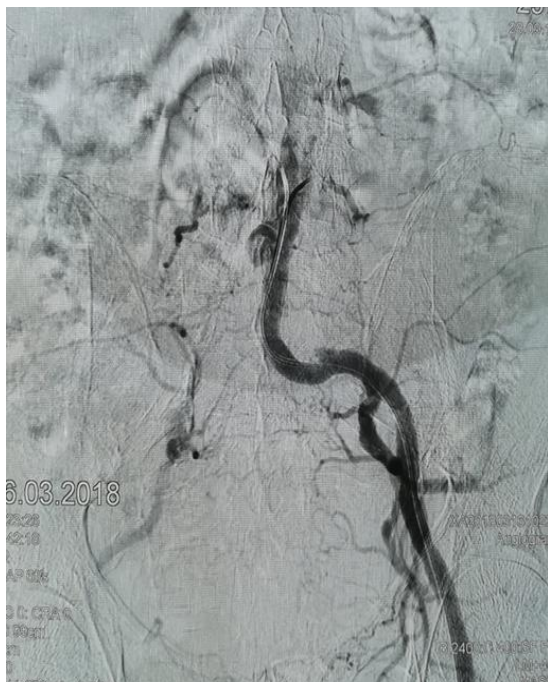
В 1-й группе проведены открытые операции: (Рис 3) аорто-бедренное бифуркационное аллошунтирование, что сопровождалось высокой частотой сердечных осложнений и составило 10%, ампутации проведены в 18%, летальный исход 11%.



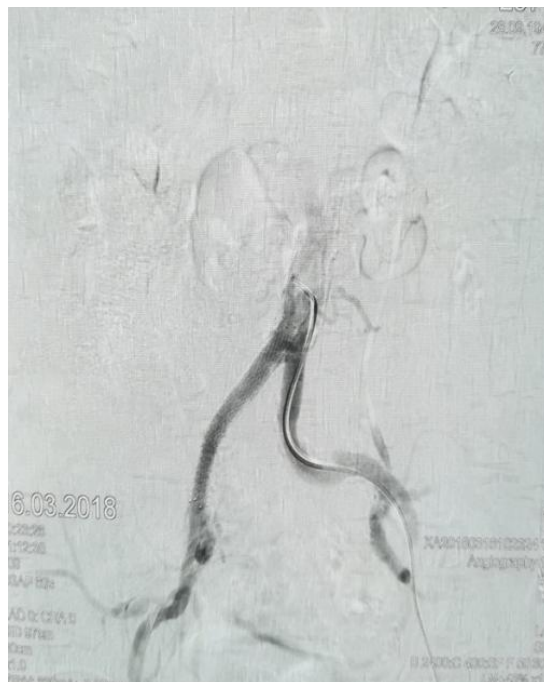
**Рисунок 3. Открытые операции:
Аорто-бедренное бифуркационное
аллошунтирование.**

Во 2-й группе выполнялись эндоваскулярные операции: (Рис 4 а, б) стентирование и баллонная ангиопластика подвздошных артерий, при этом снизился риск сердечных осложнений до 1%, но процент ампутаций увеличился до 25%, летальные исходы 5%.

В 3-й группе, где проводились гибридные операции (Рис 5, а, б), первым этапом выполнялось стентирование подвздошной артерий, второй этап проводился с помощью открытого доступа - бедренно-бедренное перекрестное алло-шунтирование, что позволило снизить сердечные осложнения до 2%, ампутации так же снизились до 16%, летальные исходы до 6%.



а) ангиография аорто-подвздошного сегмента.

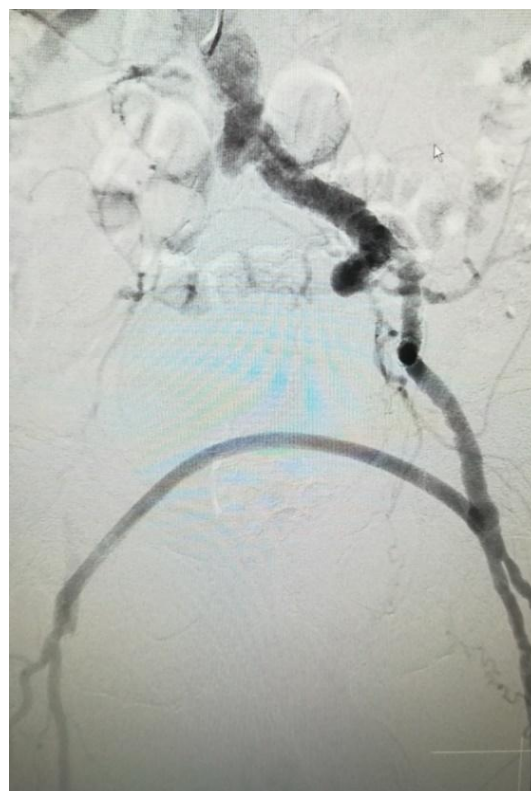


б) стентирование общей и наружной подвздошной артерии справа

Рисунок 4 (а,б). Эндоваскулярные операции.



а) Ангиография аорто-подвздошного сегмента.



б) Гибридная операция (стентирование подвздошной артерии + бедренно-бедренное перекрестное алло-шунтирование).

Рисунок 5 (а,б). Гибридные операции.

Анализ наличия сопутствующих заболеваний позволяет говорить о практически идентичном распределении больных во всех группах.

Основными клиническими проявлениями хронической КИНК являются: постоянная боль в покое, требующая обезболивания в течение 2-х недель и более, трофическая язва или гангрена пальцев/стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (TASC II, 2007).

Клиническая картина у обследованных пациентов зависла от степени ишемии конечностей и включала боль в покое (при 3-й степени ишемии), наличие трофических нарушений, как язв, так и гангрены разной степени (при 4-й степени ишемии). У всех обследованных пациентов с хронической КИНК наблюдалась рецидивирующая или постоянная боль в одной или обеих нижних конечностях, ночная боль.

У большинства перед началом проведения реконструктивных операций была установлена 4-я степень ишемии нижних конечностей (по классификации А.В. Покровского - Фонтейна) [14].

«Боль покоя» наблюдалась у 42% из 120 пациентов. Интенсивность боли в зависимости от степени ишемии по 10-балльной аналоговой шкале была сопоставима при 3-й и 4-й степенях ишемии ($5,0 \pm 0,65$ баллов против $4,8 \pm 0,26$ баллов соответственно, $p > 0,05$). Следовательно, при поступлении на лечение пациенты характеризовались в среднем одинаковой интенсивностью боли независимо от степени ишемии.

Дистанция безболевого ходьбы, как один из основных показателей компенсации кровообращения в нижних конечностях, использовалась в качестве одного из критериев степени ишемии и эффективности лечения. Как видно из приведенных данных, у всех пациентов дистанция безболевого ходьбы была в среднем менее 30 м и у пациентов с 4-й степенью ишемии оказалась ниже ($29,3 \pm 0,41$ м у пациентов с 3-й степенью ишемии и $15,5 \pm 0,50$ м у пациентов с 4-й степенью ишемии нижних конечностей).

Лодыжечно-плечевой индекс не превышал 40 мм рт. ст. и статистически достоверно был ниже при 4-й степени ишемии в сравнении с пациентами с 3-й степенью ишемии ($20,2 \pm 0,22$ мм рт. ст. против $28,6 \pm 0,47$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,01$).

Величина транскутанного напряжения кислорода установлена статистически более низкая при 4-й степени ишемии в сравнении с 3-й степенью ($22,3 \pm 0,12$ мм рт. ст. против $24,9 \pm 0,31$ мм рт. ст. соответственно, $p < 0,01$).

Частота общих послеоперационных осложнений при различных видах оперативного вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с хронической сердечной недостаточностью представлена на Рис 6.

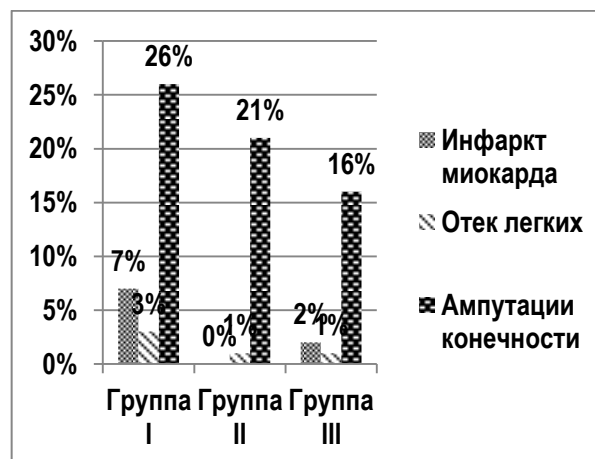


Рисунок 6. Послеоперационные осложнения при различных видах оперативного вмешательства.

Летальные исходы при оперативных вмешательствах в трех группах. В первой группе составило 11%, во второй группе 5%, в третьей группе 6%.

Обсуждение

Критическая ишемия нижней конечности встречается у 500 и более человек на 1 000 000 жителей в год. Ампутации при критической ишемии нижних конечностей чаще выполняются в общехирургических отделениях больниц без попытки реконструкции в более чем 90% случаев [14]. По данным Покровского А.В. и соавт. летальность при сосудистых реконструктивных вмешательствах у этой

категории больных также высока — около 18,2%, связано с тем, что данная категория пациентов имеют сопутствующую сердечную патологию. Кардиальные осложнения наблюдаются в 10,4 - 29,5% случаев. [15].

Наиболее частым и существенно отягощающим клиническую ситуацию сопутствующим заболеванием при критической ишемии нижней конечности является хроническая сердечная недостаточность, которая при несвоевременном лечении приводит к инвалидизации и риску необходимости ампутации конечностей. Оптимальным решением проблемы критической ишемии является своевременная реваскуляризация. В исследованиях *Bhatt D. и соавт.* и *Goodney P.P. и соавт.* показана отчетливая отрицательная корреляция между количеством сосудистых реконструкций и частотой ампутаций в популяции [26,29]. Анализ наших результатов показал, что выполнение гибридных операций позволяет сохранить конечность у 84% пациентов в сроке наблюдения 5 лет, тогда как в 1-й группе пациентов, которым была выполнена открытая операция по различным причинам, частота ампутаций на том же сроке составила 26%.

Анализ данных по материалам Городской больницы № 1 г. Павлодар за 5 лет позволил установить по совокупности характеристик наилучшие результаты при проведении гибридных оперативных вмешательств. Например, в ведущих центрах Астаны, Алматы (Республика Казахстан) и России результаты также свидетельствуют в пользу гибридных оперативных вмешательств [5].

На основании полученных данных предложены рекомендации по конкретному использованию результатов исследования, в частности, по диагностике и ведению пациентов с критической ишемией нижней конечности в сочетании с хронической сердечной недостаточностью.

Таким образом, лечение пациентов с критической ишемией нижней конечности с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, которым необходимо выполнить реконструкцию на аорто-

подвздошном сегменте, до сих пор является предметом обсуждения. Так при критической ишемии нижней конечности необходимо купировать боль, которая сама по себе является срочной операцией, но это сопряжено с высоким риском сердечной недостаточности, как это видно в данных группах. Учитывая данные из трех групп, возможно, добиться существенного снижения сердечных осложнений при выполнении реконструктивных операций на аорто-подвздошном сегменте у пациентов с критической ишемией нижней конечности и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью. Методом выбора у данной категории пациентов являются гибридные операции, что снижает общую операционную травму и что не менее важно сердечные осложнения и летальные исходы. Это значительно повышает качество жизни пациента.

Выводы

1. Лечение традиционным способом больных с критической ишемией нижних конечностей при сопутствующей ХСН сопровождалось высоким предоперационным риском и большим количеством осложнений после операций: частота сердечных осложнений составила - 10%, ампутации проведены в 18%, летальный исход - 11%.

2. При критической ишемии нижних конечностей у больных с ХСН, после эндоваскулярных операций уменьшились предоперационные риски, но увеличились послеоперационные осложнения: снизился риск сердечных осложнений - 1%, процент ампутации увеличился до 25%, летальные исходы составили 5%.

3. Проведение гибридных операций при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с сопутствующей ХСН позволило снизить сердечные осложнения до 2%, ампутации так же снизились до 16%, летальные исходы до 6%.

Работа выполнена в рамках магистерской работы по теме «Хирургическая тактика при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической сердечной недостаточностью», тема утверждена на Ученом совете от 14.05.2016 г протокол № 6.

Вклад авторов: Сабеков Р.Д., Муфасалов Р.К. являются непосредственными участниками выполнявшими в равной доле основную работу по изучению критической ишемии нижней конечности у пациентов с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, при наборе клинического материала и статистических данных.

Жусупов С.М. - научное консультирование и обработка выводов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Дополнительного финансирования сторонними организациями не было. Ни одна из частей работы не подавалась для рассмотрения в другие издательства для последующего опубликования и не была опубликована в открытой печати.

Литература:

1. Акматов Н.С. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом: дис.... канд. мед. наук. Бишкек, 2008. – 34 с.

2. Добрушина О.Р. Оценка риска послеоперационных кардиальных осложнений у больных пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.

3. Затевахин И.И., Золкин В.Н., Коротков И.Н. Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы и имеющих трофические язвы низкими дозами урокиназы // *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2012; Т.18: №2: С. 135–136.

4. Казаков Ю.И. Артериальные реконструкции у больных с атеросклеротической окклюзией бедренно-подколенно-берцового сегмента и критической ишемией // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. Т. 20, № 2. С. 154–155.

5. Карпенко А.А., Стародубцев М.А. Казаков Ю.И., Лукин И.Б. Гибридные оперативные вмешательства у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия* 2012. Т. 1, № 2. С. 43-46.

6. Каменская О.В., Клинова А.С., Хабаров Д.В. Периферическая перфузия у больных ИБС с различной стадией хронической сердечной недостаточности при коронарном шунтировании //

Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. №1, С. 67-73.

7. Кательницкий И.И., Трандофилов А.М. Обоснование адекватного объема диагностических методов и хирургических пособий у больных с синдромом диабетической стопы // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012, Т.18, №2, С. 150–154.

8. Кислов Э.Е., Панфилов С.Д., Дедикова Т.Н., Коваль О.А. Сравнительная оценка методов прогнозирования эффективности поясничной симпатэтомии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009. Т.15, №1. С.138–141.

9. Коваленко В.И. и др. Возможности лечения больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей // *Врач*. 2010. №3, С.13.

10. Коринко Р.О. Прикладные программы для статистического анализа результатов медицинского эксперимента / Р.О. Коринко. - СПб.: Наука, 2001. 420 с.

11. Митиш В.А., Ерошкин И.А., Галстян Г.Р. и др. Возможности комплексного хирургического лечения гнойно-некротических поражений нейро-ишемической формы синдрома диабетической стопы // *Сахарный диабет*. 2009. № 1. С. 8–13.

12. *Острая артериальная непроходимость*. В кн. Клиническая хирургия: национальное руководство. Том 3. Под редакцией Свелъева В.С., Кириенко А.И. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. №95. С.830–914.

13. Пасхалова Ю.С. Стратегия хирургического лечения нейро-ишемической формы синдрома диабетической стопы. М., 2011. С. 23-27

14. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Руководство для врачей. В 1 т. Под ред. А.В. Покровского. М: Медицина, 2004. №2. С.888

15. Покровский А.В. и др. Отдаленные результаты аорто-бедренных реконструкций у больных сахарным диабетом 2 типа // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010. №16. №1. С.48–52.

16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета

прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с.

17. Российские рекомендации «Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий». – М.: 2007. 326 с.

18. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005. Guideline. <http://circ.ahajournals.org/content/124/18/2020> (Дата обращения: 02.11.2016)

19. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F., Fowkes F.G., Gillespie I., Ruckley C.V., Raab G., Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. 2005; 366: 1925–1934.

20. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141: (2 Suppl): e669S–90S.

21. Arvela E., Venermo M., Söderström M., Korhonen M., Halmesmäki K., Albäck A., Lepäntalo M., Biancari F. Infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery in patients aged 80 years and older with critical leg ischaemia // *Br J Surg* 2011; №98: 518-26.

22. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9721. P. 1173–1181.

23. Bandyk D.F. Surveillance after lower extremity arterial bypass // *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007, №19. pp.376–383.

24. Baril D.T., Chaer R.A., Rhee R.Y., Makaroun M.S., Marone L.K. Endovascular interventions for TASC II D femoropopliteal lesions // *Journal of Vascular Surgery*. 2010. V.51, №6. pp.1404–1412.

25. Berridge D., Kessel D., Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial

management of acute limb ischaemia // *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002784(1).

26. Bhatt D., Steg P., Onman E., Hirsch A., Ikeda Y., Mas J., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatient with atherothrombosis // *JAMA*. 2006; 295: 180–189.

27. Cochenec F. [et al.] Open vs endovascular repair of abdominal aortic aneurysm involving the iliac bifurcation // *J Vasc Surg*. 2010 Jun. Vol. 51, N 6. P. 1360–66.

28. Desgranges P. [et al.] The Endovasculaire vs Chirurgie dans les Anévrysmes Rompus PROTOCOL trial update // *J Vasc Surg*. 2010 Jan. Vol. 51, N1. P. 267–70.

29. Goodney P.P., Beck A.W., Nagle J. et al. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations // *J. Vasc. Surg*. 2009. № 50. P. 54-60.

30. Karlstrom L., Bergqvist D. Effects of Vascular Surgery on Amputation Rates and Mortality // *Eur J Vasc Endovasc. Surg*. 2017; 14: 4: 273–283.

References:

1 Akmatov N.S. *Khirurgicheskoe lechenie kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei u bol'nykh sakharnym diabetom: (cand. diss.)* [Surgical treatment of critical lower limb ischemia in patients with diabetes mellitus: Cand. Diss.]. Bishkek, 2008, 334 p. [in Russian]

2 Dobrushina O.R. *Otsenka riska posleoperatsionnykh kardial'nykh oslozhnenii u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta: (cand. diss.)* [Assessment of the risk of postoperative cardiac complications in elderly and senile patients: Cand. Diss.]. M., 2012, 336 p. [in Russian]

3 Zatevakhin I.I., Zolkin V.N., Korotkov I.N. *Lechenie patsientov s sindromom diabeticheskoi stopy i imeyushchikh troficheskie yazvy nizkimi dozami urokinazy* [Treatment of patients with diabetic foot syndrome and having trophic ulcers with low doses of urokinase]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery], 2012, V.18. №2. 135-136 p. [in Russian]

4. Kazakov YU.I., Lukin I.B. Arterial'nye rekonstruktsii u bol'nykh s ateroskleroticheskoi

okklyuziei bedrenno-podkolenno-bertsovogo segmenta i kriticheskoi ishemiei [Arterial reconstruction in patients with atherosclerotic occlusion of the femoropopliteal segment and critical ischemia]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2014. T. 20, № 2. pp. 154–155. [in Russian]

5. Karpenko A.A., Starodubcev M.A., Kazakov YU.I., Lukin I.B. Gibridnye operativnye vmeshatel'stva u patsientov s hronicheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei [Hybrid surgical interventions in patients with chronic ischemia of lower extremities]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2012. T.1, №2. pp. 43–46. [in Russian]

6. Kamenskaya O.V., Klinkova A.S., Khabarov D.V. Perifericheskaya perfuziya u bol'nykh IBS s razlichnoi stadiie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti pri koronarnom shuntirovanii [Peripheral perfusion in patients with IHD with a different stage of chronic heart failure in coronary bypass surgery]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2017, 1. pp.67-73. [in Russian]

7. Katel'nitskii I.I., Trandofilov A.M. Obosnovanie adekvatnogo ob'ema diagnosticheskikh metodov i khirurgicheskikh posobii u bol'nykh s sindromom diabeticheskoi stopy [Substantiation of an adequate volume of diagnostic methods and surgical benefits in patients with diabetic foot syndrome]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2012, 18. №2. pp.150-154. [in Russian]

8. Kislov E.E., Panfilov S.D., Dedikova T.N., Koval' O.A. Sravnitel'naya otsenka metodov prognozirovaniya effektivnosti poyasnichnoi simpatektomii u patsientov s kriticheskoi ishemiei nizhnikh konechnostei [Comparative evaluation of methods for predicting the efficacy of lumbar sympathectomy in patients with critical lower limb ischemia]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery] 2009, V.15. 1. pp. 138-141. [in Russian]

9. Kovalenko V.I. i dr. Vozmozhnosti lecheniya bol'nykh s ateroskleroticheskimi porazheniyami arterii nizhnikh konechnostei [The possibilities of treating patients with

atherosclerotic lesions of the arteries of the lower limbs]. *Vrach* [Doctor]. 2010, №3. pp.13.

10. Korinko R.O. *Prikladnye programmy dlya statisticheskogo analiza rezul'tatov meditsinskogo eksperimenta* [Applied programs for statistical analysis of medical experiment results] - SPb.: Nauka, 2001. 420 p. [in Russian]

11. Mitish V.A., Eroshkin I.A., Galstyan G.R. i dr. Vozmozhnosti kompleksnogo khirurgicheskogo lecheniya gnoino-nekroticheskikh porazhenii neuroishemicheskoi formy sindroma diabeticheskoi stopy [Opportunities for complex surgical treatment of purulent-necrotic lesions of the neuroischemic form of the diabetic foot syndrome]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2009. №1. pp. 8–13. [in Russian]

12. *Ostraya arterial'naya neprokhodimost'*. [Acute arterial obstruction]. In the book. *Clinical surgery: a national guide. Volume 3.* Edited Savel'eva V.S., Kirienko A.I. M.: GJeOTAR-Media. 2010; 95: 830–914 p. [in Russian]

13. Paskhalova Yu.S. *Strategiya khirurgicheskogo lecheniya neuroishemicheskoi formy sindroma diabeticheskoi stopy* [The strategy of surgical treatment of the neuro-ischemic form of the diabetic foot syndrome]. M., 2011. 23-27 p. [in Russian]

14. Pokrovskii A.V. *Klinicheskaya angiologiya. Rukovodstvo dlya vrachei.* V 1 t. Pod red. A.V. Pokrovskogo [Clinical Angiology. A guide for doctors. In 1 tom. Ed. A.V. Pokrovsky]. M. Meditsina [M. Medicine], 2004. №2. C.888[in Russian]

15. Pokrovskii A.V. i dr. Otdalennye rezul'taty aorto-bedrennykh rekonstruktsii u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa [Long-term results of aorto-femoral reconstructions in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. 2010, V.16: №1. pp. 48–52. [in Russian]

16. Rebrova O.Ju. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA.* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package / O.Ju. Rebrova]. - M.: MediaSfera, 2006. - 312 p. [in Russian]

17. Rossiiskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie bol'nykh s zabolevaniyami perifericheskikh arterii». [Russian recommendations "Diagnosis and treatment of patients with diseases of peripheral arteries"]. - M.: 2007. – 326 p. [in Russian]
18. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005. Guideline. <http://circ.ahajournals.org/content/124/18/2020>. (accessed: 02.11.2016).
19. Adam D.J., Beard J.D., Cleveland T., Bell J., Bradbury A.W., Forbes J.F., Fowkes F.G., Gillespie I., Ruckley C.V., Raab G., Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925–1934.
20. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb; 141: (2 Suppl): e669S–90S.
21. Arvela E, Venermo M, Söderström M, Korhonen M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M, Biancari F. Infringuinal percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery in patients aged 80 years and older with critical leg ischaemia. *Br J Surg* 2011; 98: 518-26.
22. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9721. P. 1173–1181.
23. Bandyk D.F. Surveillance after lower extremity arterial bypass. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2007;19:376–383.
24. Baril D.T., Chaer R.A., Rhee R.Y., Makaroun M.S., Marone L.K. Endovascular interventions for TASC II D femoropopliteal lesions. *Journal of Vascular Surgery*. 2010; 51:6: 1404–1412.
25. Berridge D., Kessel D., Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002784(1).
26. Bhatt D., Steg P., Onman E., Hirsch A., Ikeda Y., Mas J., et al International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatient with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180–189.
27. Cochennec F. [et al.] Open vs endovascular repair of abdominal aortic aneurysm involving the iliac bifurcation. *J Vasc Surg*. 2010 Jun. Vol. 51, N 6. P. 1360–66.
28. Desgranges P. The Endovasculaire vs Chirurgie dans les Anévrysmes Rompus PROTOCOL trial update. *J Vasc Surg*. – 2010 Jan. Vol. 51, N 1. P. 267–70.
29. Goodney P.P., Beck A.W., Nagle J. et al. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J. Vasc. Surg*. 2009. 50. P. 54-60.
30. Karlstrom L, Bergqvist D. Effects of Vascular Surgery on Amputation Rates and Mortality. *Eur J Vasc Endovasc. Surg*. 2017; 14: 4: 273–283.

Контактная информация:

Сабеков Ринат Дулатбекович - магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина», Павлодарский филиал ГМУ г. Семей, врач-рентгеноангиохирург КГП на ПХВ «Городская больница №1 города Павлодар» г. Павлодар, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 140000 г. Павлодар. ул. Ткачева 22-17

E-mail: Rinat_SD@mail.ru

Телефон: +77053379972.

Получена: 19 мая 2018 / Принята: 23 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК: 616.89 – 008.454 – 057.875 – 027.63

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ, ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Жанара Б. Ибраева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7298-7869>,

Даулет К. Алдынгуров²,

Аян О. Мысаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>,

Гульжан М. Сергазина¹,

Шынар Б. Кадирсизова¹,

¹ Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

² АО «Центр медицинских технологий и информационных систем» медицинского
центра управления делами Президента, г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение Интенсивное обучение в медицинском университете и ответственность перед выбранной профессией сопровождаются психологическими расстройствами. Многочисленные исследования показывают распространенность депрессии, тревожности и соматоформных расстройств среди студентов медицинских специальностей и по результатам данных исследований распространенность достигает почти у 1/3 студентов.

Целью исследования явилось измерение распространенности уровня соматоформных расстройств, тревоги и депрессии у иностранных студентов, обучающихся в медицинском университете.

Материалы и методы исследования. Поперечное исследование было проведено среди студентов Государственного медицинского университета города Семей в период с 2014 по 2016 годы. Всего в исследование вошли результаты анкетирования 360 студентов иностранного отделения 1 курса общемедицинского факультета.

В исследовании был использован опросник PHQ-SADS, разработанный Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke и коллегами в начале 1990-х годов, который позволяет оценить уровень депрессивных тревожных и соматических симптомов, состоящий из трех модулей PHQ-15 - для диагностики наличия и тяжести соматической симптоматики, GAD-7 - для диагностики наличия и тяжести тревожной симптоматики, PHQ-9 - для диагностики наличия и тяжести депрессии.

Для описания качественных данных использовались частоты, доли в процентах и стандартная ошибка. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows.

Результаты. По результатам анкеты PHQ-SADS по первому блоку вопросов (модуль PHQ-15) распространенность соматоформных расстройств составила 11,1% (40/360). По второму блоку вопросов (модуль GAD - 7), распространенность тревоги среди иностранных студентов наблюдалась у 12% (39/360) опрошенных. Распространенность депрессии (модуль PHQ-9) среди иностранных студентов наблюдалась у 10,9 % (39/360).

Выводы. Иностранные студенты, обучающиеся в медицинском университете, испытывают соматоформные расстройства, депрессию и тревожность, но распространённость данных расстройств не высокая и в среднем наблюдается у 1/10 студентов.

Ключевые слова: иностранные студенты, соматоформные расстройства, тревожность, депрессия, медицинское образование.

Summary

**THE PREVALENCE OF SOMATOFORM DISORDERS,
ANXIETY AND DEPRESSION AMONG FOREIGN STUDENTS
ON THE EXAMPLE OF THE MEDICAL UNIVERSITY****Zhanara B. Ibrayeva**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7298-7869>,**Daulet K. Aldyngurov**²,**Ayan O. Myssayev**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>,**Gulzhan M. Sergazina**¹,**Shynar B. Kadirsizova**¹¹ Semey State Medical University,

Semey c., the Republic of Kazakhstan;

² "Center for Medical Technologies and Information Systems" of the Medical Center for Administration of Affairs of the President, Astana c., the Republic of Kazakhstan.

Introduction. Intensive training in a medical university and responsibility before a chosen profession is often accompanied by psychological disorders. Numerous studies show the prevalence of depression, anxiety and somatoform disorders among students of medical specialties and according to the results of many studies are observed in almost 1/3 of the students.

The aim of the study was to measure the prevalence of somatoform disorders, anxiety and depression among foreign students enrolled in a medical university.

Materials and methods of research

This study used a cross-sectional design. The study was conducted among students of the medical university in the period from 2014 to 2016. In total, the study included the results of a questionnaire survey of 360 students of the foreign department of the 1st year of the general medical faculty.

The study used a questionnaire PHQ-SADS, developed by Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke and colleagues, which allows to assess the level of depressive anxiety and somatic symptoms, consisting of three modules PHQ-15 - for diagnosing the presence and severity of somatic symptoms, GAD-7 - for diagnosing the presence and severity of anxiety symptoms, PHQ-9 - for diagnosis of the presence and severity of depression.

To describe qualitative data, we used frequencies, percentages, and standard errors. The statistical processing of the results was carried out using the statistical package SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20.0 for Windows (license of the GMU of Semey).

Results. According to the results of the PHQ-SADS questionnaire on the first block of questions (module PHQ-15), the prevalence of somatoform disorders was 11.1% (40/360). In the second block of questions (module GAD-7), the prevalence of anxiety among foreign students was observed in 12% (39/360) of the respondents. The prevalence of depression (module PHQ-9) among foreign students was observed in 10.9% (39/360).

Conclusion. Foreign students studying at a medical university experience somatoform disorders, depression and anxiety, but the prevalence of these disorders is not high and on average is observed in 1/10 students.

Keywords: *foreign students, somatoform disorders, anxiety, depression, medical education.*

Түйіндеме

МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖОҒАРЫ ОҚУ ОРЫНДАРЫНДА ОҚИТЫН ШЕТЕЛДІК СТУДЕНТТЕРІҢ АРАСЫНДА АЛАҢДАУШЫЛЫҚ ПЕН ДЕПРЕССИЯ ЖӘНЕ СОМАТОФОРМАЛЫҚ БҰЗЫЛУЛАРДЫҢ ТАРАЛУЫ

Жанара Б. Ибраева¹, <http://orcid.org/0000-0001-7298-7869>,

Даулет К. Алдынгуров²,

Аян О. Мысаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>,

Гульжан М. Сергазина¹,

Шынар Б. Кадирсизова¹

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,

Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Президент әкімшілігінің медицина орталығының АҚ «Медициналық

технологиялар және ақпараттық жүйелер орталығы»,

Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Медицина университетінде қарқынды оқыту және таңдалған мамандыққа деген жауапкершілік психологиялық бұзылуларға алып келеді. Көптеген зерттеулер медициналық мамандықтарда оқытын студенттерің арасында депрессия, үрей мен соматоформалық бұзылулардың таралуын көрсетеді және көптеген зерттеулердің нәтижелері бойынша студенттердің 1/3 шамасында байқалады.

Зерттеудің мақсаты медициналық жоғары оқу орындарында оқытын шетелдік студенттер арасында соматоформалық бұзылулардың таралуын, қорқыныш пен депрессияны өлшеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері.

Бұл зерттеу көлденең. Зерттеу медициналық университетінің студенттері арасында 2014-2016 жж. аралығында өткізілді. Зерттеуге жалпы медицина факультетінің 1 курс шетел бөлімінің 360 студентіне сауалнама жүргізілген. Зерттеуде Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke және оның әріптестері әзірленген PHQ-SADS сауалнамасы қолданды. PHQ-15 үш модулінен тұратын - депрессиялық үрейді деңгейін бағалауға мүмкіндік береді, бұл - соматикалық симптомдардың болуын және ауырлығын диагностикалау үшін, GAD-7 - алаңдаушылық симптомдарының қатысуын және ауырлығын диагностикалау үшін, PHQ-9 Депрессияның болуының және ауырлық дәрежесінің диагностикасы.

Сапалы деректерді сипаттау үшін біз жиіліктерді, пайыздарды және стандартты қателерді қолдандық. Нәтижелерді статистикалық өңдеу Windows үшін (Семей қаласының ММУ лицензиясы) 20.0 нұсқасы SPSS (StatisticalPackagefortheSocialSciences) статистикалық пакетін пайдалана отырып жүргізілді.

Нәтижелері. PHQ-SADS сауалнамасының бірінші блоктағы сұрақтарына сәйкес (PHQ-15 модулі) соматоформалық бұзылулардың таралуы 11,1% (40/360) болды. Сұрақтардың екінші блогында (GAD-7 модулі) шетелдік студенттер арасында алаңдаушылықтың таралуы респонденттердің 12% (39/360) байқалды. Шетелдік студенттер арасында күйзелістің таралуы 10,9% (39/360) байқалды.

Қорытындылар. Медициналық жоғары оқу орындарында оқытын шетелдік студенттер соматоформалық бұзылыстар, депрессия және мазасыздықты сезінеді, бірақ бұл бұзылулардың таралуы жоғары емес және орта есеппен 1/10-ға жуық студенттерде кездеседі.

Түйінді сөздер: шетел студенттері, соматоформалық бұзылулар, қорқыныш, депрессия, медициналық білім.

Библиографическая ссылка:

Ибраева Ж.Б., Алдынгуров Д.К., Мысаев А.О., Сергазина Г.М., Кадирсизова Ш.Б. Распространенность соматоформных расстройств, тревоги и депрессии у иностранных студентов на примере медицинского университета // Наука и Здоровоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 88-98.

Ibrayeva Zh.B., Aldyngurov D.K., Myssayev A.O., Sergazina G.M., Kadirsizova Sh.B. The prevalence of somatoform disorders, anxiety and depression among foreign students on the example of the medical university. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 88-98.

Ибраева Ж.Б., Алдынгуров Д.К., Мысаев А.О., Сергазина Г.М., Кадирсизова Ш.Б. Медициналық жоғары оқу орындарында оқытын шетелдік студенттерің арасында алаңдаушылық пен депрессия және соматоформалық бұзылулардың таралуы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 88-98.

Введение

На сегодняшний день в мире отмечается рост таких расстройств как депрессия, тревожность и соматоформные расстройства. По уровню распространенности они занимают первое место среди психических расстройств. Так данными видами расстройств страдают до 30% пациентов, обращающихся в учреждения первично медико-санитарной помощи. (Н. Wittchen, 2005; Н. Akiskal, 1993; А. Frances, L. Donovan, 1998).

По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия занимает четвертое место в мире среди ведущих причин инвалидности и к 2020 году может стать второй ведущей причиной потери трудоспособности и смерти населения. ВОЗ выделяет три категории населения, затронутые проблемой депрессии в гораздо большей степени, нежели остальные: молодежь в возрасте 15-24 лет, женщины детородного возраста (особенно молодые матери), а также пожилые люди (старше 60 лет) [16].

Республика Казахстан, в связи со своей экономической стабильностью, является страной, куда приезжают молодые люди для получения высшего профессионального образования. Также, вступление в Болонский процесс (2010 год) и развитие международных связей увеличило приток иностранных студентов в высшие учебные заведения страны. Казахстан уделяет значительное внимание развитию образовательного туризма и привлечению иностранных студентов и сейчас иностранные студенты являются неотъемлемой частью современной системы образования в Казахстане. По данным статистики, на начало учебного года в Республике Казахстан получают образование около 14 тыс. иностранных студентов.

Прогнозируется, что к 2020 году число иностранных студентов достигнет 50 тысяч. Вместе с тем наиболее популярными направлениями для обучения иностранцы называют технические и медицинские сферы [21]. Так, с каждым годом идет увеличение количества иностранных студентов во всех крупных медицинских Вузах Республики. Присутствие иностранных студентов в ВУЗе демонстрирует востребованность университета, повышает его рейтинг. [5,10].

Одним из первых медицинских ВУЗов республики обучение иностранных студентов начал Государственный медицинский университет города Семей. Обучение иностранных студентов началось в 1995 году на русском языке и составляло порядка 50 человек из Индии, Пакистана, Палестины, Сирии и Иордана. Позже в 1998 году, было создано иностранное отделение с английским языком обучения, дав возможность большому количеству иностранных студентов обучаться в университете. На сегодняшний день количество студентов иностранного отделения составляет 704 студента из Китая, Индии, Пакистана, Бангладеш, Афганистана, Судана.

В университете иностранные студенты проходят этап социализации и адаптации личности в новых макро- и микросоциальных условиях. Таким образом, поступление иностранных студентов из стран дальнего зарубежья, где условия обучения, климатические особенности и социальные устои сильно отличаются от казахстанских, может нести прямое и косвенное влияние на психологический статус иностранных студентов и в некоторых случаях явиться причиной психических расстройств.

Психические расстройства являются проблемой психического здоровья и часто

встречаются у студенческой молодежи. Данные расстройства очень часто сопровождаются депрессией, тревогой и соматоформными расстройствами. Как показывают некоторые исследования данные виды расстройств сильно выражены среди студентов медицинских специальностей, где распространённость депрессии и тревоги наблюдается практически у 1/3 студентов. [13,14] Это, возможно, связано с тем, что медицинские специальности, в частности, профессия врача несет с собой большую ответственность перед обществом и не все студенты готовы к такому объему нагрузок и напряженной учебе. Также это может быть связано и с субъективным восприятием ситуации и типом высшей нервной деятельности обучающихся. Так, общеизвестно, что флегматики и меланхолики, очень часто воспринимают трудности, которые могут возникнуть во время учебного процесса, как неудачу, крах, то сангвиник и холерик поведет себя в этой же ситуации более собранней и попытается решить вопрос.

Согласно исследованию авторов Хворих П.К., Речовин Н.А. «Систематизация социально-психологических факторов риска развития депрессивного расстройства у студентов вузов» 1 курс является одним из критических периодов у студентов. Изменение социальной роли, повышение ответственности перед собой и обществом в целом вызывает необходимость более гибко регулировать свое поведение. [1].

По некоторым данным психологический дистресс среди врачей берет свое начало в первые годы медицинской школы и может сохраниться на протяжении всей своей карьеры [12]. Согласно данным систематического обзора «A systematic review on gender-specific suicide mortality in medical doctors» уровень самоубийств среди врачей выше, чем среди населения в целом и среди других академических профессиональных групп. [15].

Вследствие того, что данные расстройства часто фиксируются у молодого населения, студенческая молодежь попадает в группу риска развития депрессии, тревожности и соматоформных расстройств и является целевой группой, в которой возможна работа

по профилактике и раннему активному выявлению этих недугов.

Целью исследования явилось измерение распространенности уровня соматоформных расстройств, тревоги и депрессии у иностранных студентов, обучающихся в медицинском университете.

Материалы и методы исследования

Данное исследование является поперечным [3]. Исследование было проведено в Государственном Медицинском университете города Семей, Восточно-Казахстанской области в период с 2014 по 2016 гг. Всего в исследование вошли результаты анкетирования 360 иностранных студентов 1 курса общемедицинского факультета. Практически все опрошенные студенты были выходцами из Индии 359 (99,7%) и 1 (0,3%) студент из Пакистана.

В исследовании был использован опросник PHQ-SADS (Patient Health Questionnaire – распечатанный вариант), который позволяет оценить уровень депрессивных, тревожных и соматических симптомов, так называемая «SAD триада» (т.к. чаще всего они встречаются вместе), состоящий из трех модулей PHQ-15 - для диагностики наличия и тяжести соматической симптоматики (боль в животе, спине, груди, головная боль и др.), GAD-7 - для диагностики наличия и тяжести тревожной симптоматики (чувство тревоги, беспокойства, проблемы с расслаблением и др.), PHQ-9 - для диагностики наличия и тяжести депрессии (чувство депрессии, безнадежности, плохой аппетит или переизбыток и т.д.). Опросники о состоянии здоровья семейство шкал PHQ были разработаны Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke и коллегами. Все шкалы имеются в свободном доступе в сети интернет и для их использования не требуется специальных разрешений для воспроизведения, перевода, демонстрации или распространения. Шкалы анкет PHQ-SADS оценивают степень тяжести состояния в баллах. Так, 5 баллов означает легкий, 10 – средний, 15 – тяжелый уровень расстройства (депрессии, тревоги и соматоформного расстройства – соответственно используемой шкале) [7]. Ответ в 10 баллов и более во всех трех шкалах рассматривался нами как на

возможное присутствие клинически значимого расстройства. Чувствительность и специфичность данных опросников доказана многими исследованиями [18-20].

Дополнительно к анкете PHQ-SADS респондентам был задан ряд вопросов социо-демографического характера. Данный раздел был представлен следующими вопросами: половая принадлежность, возраст, семейный статус, место проживания (по месту обучения анкетировуемых). Эти факторы использовались в качестве независимых переменных. В качестве зависимых переменных были взяты результаты уровня соматического состояния здоровья, наличия и тяжести симптоматики тревожности и уровня депрессии у иностранных студентов-медиков, приехавших на обучение из дальнего зарубежья.

У всех опрошенных студентов было получено информированное согласие на участие в исследование. Опрос проводился на английском языке, в присутствии интервьюера. Заполнение анкет производилось собственноручно участником. На заполнение анкет давалось время от 30 минут до 60 минут. Характер ответов на вопросы опросника предполагал открытый и закрытый вариант. Испорченных анкет или опросников не было.

Исследование было одобрено этическим комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей (протокол №4 от 14.10.2015 г.).

Для описания качественных данных использовались частоты, доли в процентах и стандартная ошибка [4]. Статистическая обработка результатов анкетирования проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей).

Результаты исследования:

Средний возраст респондентов составил 19,62 года (SD=1,87), минимальный 17, максимальный 28.

По половому признаку большинство респондентов были мужского пола 304 (84,4%), женского пола – 54 (15,0%) и 2 (0,6%) респондента не указали принадлежность к полу.

По семейному статусу большинство опрошенных студентов 345 (95,8%) не состояли в браке / в партнерских отношениях с противоположным полом и лишь 14 (3,9%) состояли в браке / находились в партнерских отношениях и 1 (0,3%) не ответил на поставленный вопрос.

По месту проживания практически все студенты проживали в студенческом общежитии – 359 (99,7%) и лишь 1 (0,3%) отметил вариант съемное жилье (Таблица 1).

Таблица 1.

Социально-демографическая характеристика выборки.

Переменная	Частота (n)	%
Возраст (Mean ± SD)	19,62 ± 1,87	
Пол		
мужской	304	84,4
женский	54	15
не ответили на поставленный вопрос	2	0,6
Семейный статус		
не состояли в браке / в партнерских отношениях с противоположным полом	345	95,8
состояли в браке / находились в партнерских отношениях	14	3,9
не ответили на поставленный вопрос	1	0,3
Место проживания		
Студенческое общежитие	359	99,7
Съемное жилье	1	0,3

Как видно из таблицы 2, по результатам анкеты PHQ-SADS по первому блоку вопросов (модуль PHQ-15) большинство иностранных студентов 65,6% (n = 236) не имели каких-либо расстройств соматического характера. Суммарный балл по данному модулю не превышал 4 баллов у каждого респондента. Респонденты, чьи ответы находились в диапазоне от 5 до 9 баллов (легкая степень) составили 23,3% (n = 84). Распространенность соматоформных расстройств, то есть респонденты, чьи ответы были в диапазоне от «умеренной степени» до «тяжелой» составила 11,1% (40/360) опрошенных студента (Табл. 2).

Таблица 2.

Тяжесть соматических симптомов (PHQ-15), у иностранных студентов.

Тяжесть соматических симптомов	Частота (n)	%
нет	236	65,6
легкой степени	84	23,3
средней	31	8,6
выраженной	9	2,5
Итого	360	100,0

По второму блоку вопросов, измерения тяжести расстройств тревожности, более 2/3 иностранных студентов не имели какой – либо симптоматики, то есть их ответы не превышали 4 баллов по оцениваемой шкале (модуль GAD-7). В «легкой» и «умеренной» группе оказались 19,2% (n = 69) и 7,2% (n = 26) анкетированных иностранных студентов соответственно. Респонденты, чьи ответы находились в диапазоне в 10 и более баллов наблюдались у 12% (43/360) респондентов (Таблица 3).

Результаты опроса по 3 блоку вопросов с помощью инструменты PHQ-9 (шкала депрессии) демонстрируют отсутствие данного вида расстройств в 71,1% (n=254) случаев.

Тяжесть депрессии (PHQ-9) у иностранных студентов.

Тяжесть депрессии		Частота (n)	%
Валидные	нет	254	71,1
	легкой	64	17,9
	умеренной	30	8,4
	средне-тяжелой	8	2,3
	тяжелой	1	0,3
	Итого	357	100,0
Пропущенные	Системные пропущенные	3	

Обсуждение результатов.

По результатам нашего исследования, практически, все студенты иностранного отделения 1 курса проживали в студенческом общежитии университета, что соответствует политике данного университета по размещению иностранных студентов.

Распространенность соматоформных расстройств составила 11,1% (40/360), тревоги 12% (43/360), депрессии у 11% (39/360) случаях. Данные результаты

Таблица 3.

Тяжесть тревоги (GAD-7) у иностранных студентов.

Тяжесть тревожной симптоматики	Частота (n)	%
нет	248	68,8
легкой	69	19,2
умеренной	26	7,2
средне-тяжелой	15	4,2
тяжелой	2	0,6
Итого	360	100,0

Доля лиц, находящихся в «легкой» степени депрессии составила 17,9% (n=64) опрошенных. В умеренной группе, то есть респонденты, чьи ответы были от 10 до 14 баллов отмечены у 8,4% (n = 30) опрошенных студентов. И наименьшее количество респондентов представлено в группах 2,3% (n=8) «средней тяжести» и 0,3% (n = 1) «тяжелой». Трое анкетированных не заполнили данный модуль и их ответы не вошли в результаты. Так, распространенность депрессии среди иностранных студентов наблюдалась у 11% (39/360) опрошенных студентов иностранного отделения (Табл. 4).

Таблица 4.

коррелируют с данными систематического обзора Kurt Kroenke, M.D., Robert L. Spitzer, M.D., Janet B.W. и другими опубликованного в журнале «Psychiatry and Primary Care» в 2010 году, где говорится что депрессия, тревога и соматические расстройства являются наиболее распространенными психическими расстройствами, где каждая из них присутствует, по крайней мере, в 5-10% случаях и часто сопутствует друг другу [14].

В исследовании, проведенном в Саратовском государственном медицинском университете им. В.И. Разумовского под руководством профессора Шеметова Г.Н. говорится что, тяжелым уровнем депрессии среди студентов 1 курса страдали 3,8 % обучающихся, что несколько выше данных, представленных в настоящем исследовании. Студенты, которые не имели признаков депрессии, также составили подавляющее большинство [8].

В другом исследовании, проведенном в Винницком национальном медицинском университете (Украина) каждый пятый иностранный студент, вошедший в исследование, имел высокий уровень тревоги, и каждый шестой студент имел высокий уровень депрессии. Данные результаты значительно выше результатов полученных в нашем исследовании [2].

Получение медицинского образования очень серьезное решение и не всегда является осознанным. Зачастую на выбор профессии врача абитуриентом влияют родители или ближайшие родственники. Также, отличительной особенностью медицинского образования является его продолжительность и напряженность на всем протяжении обучения. Многими исследованиями доказано, что студенты медицинских ВУЗов испытывают более высокий уровень стресса и вытекающих из него последствий (депрессии, психических расстройств и отклонений) [15, 16]. Это может быть связано со многими факторами, так как обучение в медицинском ВУЗе имеет большую нагрузку и ответственность перед выбранной профессией и обществом в целом.

По результатам нашего исследования чуть более 10% иностранных студентов имели расстройства соматического здоровья, тревожности и депрессии. Данные результаты могли зависеть от свойств нервной системы, темперамента, личностных характеристик иностранных студентов. Ведь депрессия, тревожность зависят не столько от внешнего агента, сколько от реакций самого человека. Так как факторы, определяющие стрессоустойчивость, могут быть как внешними, так и внутренними [18]. Личные стрессоры, включают семью, которые могут

быть источником поддержки, но также могут быть источником конфликтов и негативного стресса. Так как иностранные студенты живут вдали от своих родных, то возможно, они не испытывают действие последних.

Выводы:

В результате проведенного нами исследования среди студентов иностранного отделения нами были выявлены лица, имеющие легкий, средний и тяжелый уровни депрессии, тревожности и соматоформных расстройств.

Так, среди опрошенных респондентов с помощью опросника PHQ-15 уровень распространенности соматоформных расстройств составил 8,6% (n=31) «средней» и 2,5% (9) «выраженной» тяжести соответственно. Распространенность тревоги, оцениваемой в 10 баллов и более по шкале GAD-7 отмечены в 12% (n=43) случаях. Результаты опроса с помощью инструмента PHQ-9 демонстрируют распространенность депрессии у 11% (n=39) опрошенных студентов.

Применение скринингового анкетирования для определения распространенности тревожно-депрессивных расстройств среди студентов может явиться действенным инструментом для их своевременной диагностики и коррекции.

Результаты проведенного нами исследования могут быть использованы администрацией и психологом университета для внесения коррекционных мероприятий и снижения данных расстройств у студентов.

Данное исследование является поперечным. Результаты описывают психологическое состояние студентов на момент исследования. Для определения иных факторов, влияющих на распространенность данных видов расстройств среди иностранных студентов, необходимо дальнейшее всеобъемлющее исследование с включением всех потенциальных причин.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с написанием и содержанием данной статьи. Части данного исследования не были опубликованы в других печатных изданиях.

Вклад авторов:

Ибраева Ж.Б. – постановка цели, набор и анализ результатов исследования

Алдынгулов Д.К. – частичное выполнение сбора данных, участие в анализе и интерпретации результатов, правка финальной версии статьи

Мысаев А.О. – общее руководство работой, правка финальной версии статьи.

Сергазина Г. М., Кадирсизова. Ш. Б. – помощь в формулировании выводов и переводе статьи.

Финансирование: Работа выполнена в рамках обучения в докторантуре PhD по специальности 6D110200 «Общественное здравоохранение» и не имела финансирования от сторонних организаций.

Литературы:

1. Глушкова Н.Е. Модель совершенствования организации оказания медико-социальной помощи молодежи на примере студентов вузов г. Семей: дис. ... PhD. 2013. 54 с.

2. Гусакова И.В., Омельченко О.Д., Николаенко О.А., Богомаз О.В. Уровень депрессии и тревоги среди студентов, обучающихся в медицинском университете Украины // *Juvenis scientia*. 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-depressii-i-trevogi-sredi-studentov-obuchayuschih-sya-v-meditsinskoy-universitete-ukrainy> (дата обращения: 22.06.2018).

3. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // *Наука и здравоохранение*. 2015. 2. С. 5-18.

4. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // *Наука и Здравоохранение*. 2015. № 5. С. 5-18

5. Ибраева Ж.Б., Семенова Ю.М., Алдынгулов Д.К., Мысаев А.О., Даулетъярова М.А., Сергазина Г.М., Оразалина А.С. Удовлетворенность иностранных студентов социокультурным сопровождением медицинского университета Республики Казахстан // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*, 2016, №1, С. 39-43.

6. Мерлин В.С. Очерки теории темперамента – изд.2-е. – Пермь, 1973 – 147 с

7. Руководство по использованию шкал “Оценка здоровья пациента” (PHQ) и GAD-7 www.phqscreeners.com (Дата обращения: 10.12.2016)

8. Самедов С.В., Беляева Ю.Н. Депрессия у студентов медицинского ВУЗа: миф или реальность? Сборник 78-ой

студенческой межрегиональной научно-практической конференции «Молодые ученые - здравоохранение» <https://medconfer.com/node/14404> (Дата обращения: 10.12.2017)

9. Хворих П.К., Речовин Н.А. Систематизация социально-психологических факторов риска развития депрессивного расстройства у студентов вузов // Тезисы докладов VII Международной научной конференции. 2009. С. 18–19

10. Шабдарбаева М.С., Утеев А.А., Смагулов А.М. Социально-гигиеническая оценка состава иностранных студентов, обучающихся в КГМА // *Медицина и экология*. 2007. № 2. С. 32-35.

11. Abdel Rahman A.G., Al Hashim B.N. Stress among medical Saudi students at college of Medicine. King Faisal University // *Prev Med Hyg.*-2013, December. №54(4) P.195-199

12. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Acad Med*. 2006 Apr; 81(4):354–73. PMID: 16565188

13. Mousa O.Y., Dhmoon M.S., Lander S., Dhmoon A.S. The MD Blues: Under-Recognized Depression and Anxiety in Medical Trainees. *PLoS One*. 2016 Jun 10;11(6):e0156554.

14. Melese Biniam, Birhanu Bayu, Fikir Wondwossen, Kalkidan Tilahun, Seti Lema, Moges Ayehu and Eskindir Loha Prevalence of mental distress and associated factors among Hawassa University medical students, Southern Ethiopia: a cross-sectional study; *BMC Research Notes* s (2016) 9:485 DOI 10.1186/s13104-016-2289-7

15. Lindeman S., Laara E., Hakko H., Lonnqvist J. A systematic review on gender-specific suicide mortality in medical doctors // *Br J Psychiatry* 1996; 168:274–93. PMID: 8833679

16. Kessler Ronald C., Bromet Evelyn J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*.2013; 34: 119–138. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409 PMID: PMC4100461

17. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B., Monahan P.O., Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*

2007;146:317-325. [validation data on GAD-7 and GAD-2 in detecting 4 common anxiety disorders]

18. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating somatic symptom severity // *Psychosom Med.* 2002;64:258-266.

19. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B. Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-1097.

20. Selye H.A. Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents // *Nature*-1936, July 4.-Vol.138 – P 32;

21. https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/bolshe-inostrannyih-studentov-hotyat-privlech-v-kazakhstan-331277/ Больше иностранных студентов хотят привлечь в Казахстан (Дата обращения: 05.05.2018)

References:

1. Glushkova N.E. *Model' sovershenstvovaniya organizacii okazaniya mediko-social'noj pomoshhi molodezhi na primere studentov vuzov g. Semei*, PhD dis. [Model perfection of the organization of rendering of medico-social help of youth on an example of students of high schools of Semey: PhD dis. ...], 2013, 54 p. [in Russian]

2. Guskova I.V., Omelchenko O.D., Nikolaenko O.A., Bogomaz O.V. Uroven' depressii i trevogi sredi studentov, obuchayushchikhsya v meditsinskom universitete Ukrainy [The level of depression and anxiety among students studying at the Medical University of Ukraine]. *Juvenis scientia.* 2017. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-depressii-i-trevogi-sredi-studentov-obuchayushchikhsya-v-meditsinskom-universitete-ukrainy> (accessed: 22.06. 2013). [in Russian]

3. 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]

4. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatoва M.A. Jekologicheskie (korreljacionnye) issledovaniya v zdravookhranении [Ecological (correlation) studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 5, pp. 5-18. [in Russian]

5. Ibraeva Zh.B., Semenova Ju.M., Aldyngurov D.K., Mysaev A.O., Dauletjarova M.A., Sergazina G.M., Orazalina A.S. Udovletvorennost' inostrannyh studentov sociokul'turnym soprovozhdeniem medicinskogo universiteta Respubliki Kazahstan [Udovletvorennost' inostrannykh studentov sotsiokul'turnym soprovozhdeniem meditsinskogo universiteta Respubliki Kazahstan]. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny* [Problems of social hygiene, health and history of medicine]. 2016, №1, pp. 39-43. [in Russian]

6. Merlin V. S. *Ocherki teorii temperamenta* [Essays on the theory of temperament]. izd. 2-e. – Perm', 1973. 147 [in Russian]

7. *Rukovodstvo po ispol'zovaniyu shkal "Ocenka zdorov'ya patsienta" (PHQ) i GAD-7* [Guidelines for using the Patient Health Assessment (PHQ) and GAD-7] URL: www.phqscreeners.com (accessed: 10.12.2016) [in Russian]

8. Samedov S.V., Belyaeva Yu.N. Depressiya u studentov meditsinskogo VUZa: mif ili real'nost'?» [Depression in medical university students: a myth or reality?]. *Sbornik 78-oi studencheskoi mezhtsestvennoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Molodye uchenye — zdravookhranenie»* [Collection of the 78th student interregional scientific and practical conference "Young Scientists - Health Care"] URL:<https://medconfer.com/node/14404> (accessed: 10.12.2017) [in Russian]

9. Hvorikh P.K., Rechovin N.A. Sistematizatsiya sotsial'no-psikhologicheskikh faktorov riska razvitiya depressivnogo rasstroistva u studentov vuzov [Systematization of socio-psychological risk factors for the development of depressive disorder in university students]. *Tezisy dokladov VII Konferentsii* [Abstracts of the VII International Scientific Conference]. 2009. pp. 18–19. [in Russian]

10. Shabdarbaeva M.S., Uteev A.A., Smagulov A.M. Sotsial'no-gigienicheskaya otsenka sostava inostrannykh studentov, obuchayushchikhsya v KGMA [Socio-hygienic assessment of the composition of foreign students studying at KSMA]. *Meditsina i ekologiya* [Medicine and Ecology] 2007, 2, p. 32-35. [in Russian].

11. Abdel Rahman A.G., Al Hashim B.N. Stress among medical Saudi students at college of Medicine. King Faisal University. *Prev Med Hyg.* - 2013, December. 54(4), P.195-199
12. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. Systematic review of depression, anxiety, and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. *Acad Med.* 2006. Apr; 81(4):354, 73. PMID: 16565188
13. Mousa O.Y., Dhamoon M.S., Lander S., Dhamoon A.S. The MD Blues: Under-Recognized Depression and Anxiety in Medical Trainees. *PLoS One.* 2016 Jun 10;11(6):e0156554.
14. Melese Biniam, Birhanu Bayu, Fikir Wondwossen, Kalkidan Tilahun, Seti Lema, Moges Ayehu and Eskindir Loha Prevalence of mental distress and associated factors among Hawassa University medical students, Southern Ethiopia: a cross-sectional study; *BMC Research Notes* s (2016) 9:485 DOI 10.1186/s13104-016-2289-7.
15. Lindeman S., Laara E., Hakko H., Lonnqvist J. A systematic review on gender-specific suicide mortality in medical doctors. *Br J Psychiatry.* 1996; 168:274–93. PMID: 8833679
16. Kessler Ronald C., Bromet Evelyn J. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health.* 2013; 34: 119–138. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409 PMID: PMC4100461
17. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B., Monahan P.O., Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007;146:317-325. [validation data on GAD-7 and GAD-2 in detecting 4 common anxiety disorders]
18. Kroenke K., Spitzer R.L., Williams J.B. The PHQ-15: Validity of a new measure for evaluating somatic symptom severity. *Psychosom Med.* 2002; 64: 258-266.
19. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B., Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1092-1097.
20. Selye H.A. Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature.* 1936, July 4. Vol.138, P 32;
21. https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/bol-she-inostrannyih-studentov-hotyat-privlech-v-kazakhstan-331277/ More foreign students want to attract to Kazakhstan Date of circulation (accessed: 05.05.2018)

Контактная информация:

Ибраева Жанара Бейсенгалиевна – докторант 3-го года обучения по специальности "Общественное здравоохранение" Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г.Семей, ГМУ города Семей, Абая, 103

e-mail: zhanikusya@mail.ru

Телефон: 87087456017

Получена: 29 мая 2018 / Принята: 20 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.718.9-08-614.88

РОЛЬ УСТРОЙСТВ ДЛЯ ФИКСАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ТАЗА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПАХ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Эльнора И. Эфендиева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4506-1619>

Асылжан М. Месова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>

Ерсин Т. Жунусов², <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>

¹ Кафедра скорой медицинской помощи,

² Кафедра травматологии

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

Введение. В научной сфере имеется тенденция к проведению исследований в области неотложной медицины [28, 39]. Травмы таза занимают одно из лидирующих мест среди проблем травматологии и неотложной медицины. Вопрос о выборе лучшего и эффективного способа иммобилизации при повреждениях таза до сих пор остается актуальным.

Цель. Анализ литературных данных о роли устройств для временной и постоянной фиксации повреждений таза на догоспитальном и госпитальном этапах неотложной медицинской помощи.

Методы исследования. В процессе поиска литературы были использованы следующие поисковые системы: Pubmed, Google Академия. Глубина поиска была не ограничена. Мы использовали следующие стратегии поиска в PubMed (MeSH Terms: epidemiology; pelvis; fractures bone; MeSH Terms: equipment and supplies; pelvis; immobilization). Критерии включения публикаций в обзор: публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе, на русском и английском языках, несущие статистически выверенные выводы. Критерии исключения: резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения. Всего было найдено источников 5457, из которых для последующего анализа отобраны 76.

Результаты. Стабилизация таза осуществлялась долгое время лишь инвазивными методиками, внешними фиксаторами и С-зажимом (C-clamp) [27, 41, 44, 73, 74]. Согласно результатам систематического обзора, охватывающего публикации на английском языке с 1999 года по 2015 год, и др. авторам, эффективными в настоящее время являются неинвазивные тазовые компрессионные устройства [4, 19, 59, 64]. Из-за простоты их применения и возможности контролировать уровень сжатия компрессионные пояса являются предпочтительным методом ранней иммобилизации [9].

Выводы. Актуальным в наше время становится использование неинвазивных тазовых компрессионных устройств. Необходимы проспективные клинические исследования для оценки их клинической эффективности и безопасности.

Ключевые слова: *epidemiology; pelvis; fractures bone; equipment and supplies; pelvis; immobilization.*

Summary

THE ROLE OF DEVICES FOR FIXATION OF PELVIC INJURIES IN THE PREHOSPITAL AND HOSPITAL STAGES OF EMERGENCY CARE. A LITERATURE REVIEW**Elnara I. Efendiyeva**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4506-1619>**Asylzhan M. Mesova**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>**Yersin T. Zhunusov**², <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>¹ Department of emergency medical care, ² Department of traumatology, Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. There is a tendency to conduct research in the field of emergency medicine [28, 39]. Pelvic injuries occupy a leading position among the problems of traumatology and emergency medicine. The question of choosing the best and effective method of immobilization in pelvic injuries is still relevant.

Purpose. Analysis of literature data about the role of the devices for temporary and permanent fixation of pelvic injuries in the pre-hospital and hospital stages of emergency care.

Materials and methods. During the process of searching we used the following search engines: Pubmed, Google scholar. The depth of the search was not limited. We used the following search strategies in PubMed (MeSH Terms: epidemiology; pelvis; parts bone; MeSH Terms: equipment and supplies; pelvis; immobilization). Criteria for inclusion of publications in the review: publications in full-text access, in Russian and English, bearing statistically verified conclusions. Exclusion criteria: summaries of reports, newspaper publications, personal communications. There are sources 5457, from which for later analysis selected 76.

Results. Pelvic stabilization was carried out for a long time only by invasive techniques, external clamps and C-clamp [27, 41, 44, 73, 74]. Non-invasive pelvic compression devices are effective at the present time [4, 19, 59, 64] according to the results of a systematic review covering publications in English from 1999 to 2015, and other authors. Due to their ease of use and the ability to control the compression level, compression belts are the preferred method of early immobilization [9].

Conclusions. Nowadays the use of non-invasive pelvic compression devices becomes relevant. Prospective clinical trials are needed to evaluate their clinical efficacy and safety.

Key words: *epidemiology; pelvis; fractures bone; equipment and supplies; pelvis; immobilization.*

Түйіндеме

ЖАМБАС ЖАРАҚАТТАРЫН ФИКСАЦИЯЛАУҒА АРНАЛҒАН ҚҰРЫЛҒЫЛАРДЫҢ ШҰҒЫЛ КӨМЕК КӨРСЕТУДІҢ АУРУХАНАҒА ДЕЙІНГІ ЖӘНЕ АУРУХАНАЛЫҚ КЕЗЕҢІНДЕГІ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**Эльнара И. Эфендиева**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4506-1619>**Асылжан М. Месова**¹, <https://orcid.org/0000-0001-5373-0523>**Ерсин Т. Жунусов**¹, <https://orcid.org/0000-0002-1182-5257>¹ Жедел медициналық көмек кафедрасы, ² Травматология кафедрасы, Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Ғылыми ортада шұғыл медицина саласында зерттеу жүргізу бағыты байқалуда [28, 39]. Жамбас жарақаттары травматология мен шұғыл медицинаның басты мәселелеріне жатады. Жамбас жарақаттары кезінде тиімді имобилизация әдісін таңдау өзекті мәселеге болып табылады.

Мақсаты. Шұғыл медициналық көмектің ауруханаға дейінгі және ауруханалық кезеңде жамбас жарақаттарын уақытша және тұрақты фиксациялайтын құрылғыларға әдебиеттік шолу жасау.

Материалдар мен әдістер. Әдебиеттерді іздестіргенде келесі іздеу жүйелері қолданылды: Pubmed, Google Академия. Бірінші сұрақ бойынша PubMed келесі іздеу стратегиясын қолдандық (MeSH Terms: epidemiology; pelvis; fractures bone; MeSH Terms: equipment and supplies; pelvis; immobilization). Іздеудің тереңдігі таңдалған жоқ. Шолуға статистикалық дәлелді қорытындылары бар орысша және ағылшынша жазылған толық тексті мақалалар алынды. Баяндамалардың түйіндемелері, газеттік мақалалар, жеке хабарламалар алынып тасталды. Барлығы 5457 ақпарат көзі табылды, соның ішінде 76 мақала таңдап алынды.

Нәтиже. Жамбасты стабилизациялау үшін бұрын сыртқы фиксаторлар және С-қысқыштарды (C-clamp) сияқты инвазивті әдістер қолданған [27, 41, 44, 73, 74]. Ағылшын тілінде 1999 жылдан 2015 жылға дейінгі мақалаларды жүйелі саралау нәтижесі бойынша қазіргі кезді инвазивті емес жамбастық компрессионды құрылғылар тиімді болып табылады [4, 19, 59, 64]. Қолдануы жеңіл әрі компрессионды белдіктің сығылу дәрежесін бақылау мүмкін болғандықтан ерте иммобилизацияның қолайлы әдісіне жатады [9].

Қорытынды. Инвазивті емес жамбастық компрессионды құрылғыларды қолдану өзекті мәселеге жатады. Олардың клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау үшін проспективті клиникалық зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: *epidemiology; pelvis; fractures bone; equipment and supplies; pelvis; immobilization.*

Библиографическая ссылка:

Эфендиева Э.И., Месова А.М., Жунусов Е.Т. Роль устройств для фиксации повреждений таза на догоспитальном и госпитальном этапах неотложной медицинской помощи. Обзор литературы // Наука и Здоровье. 2018. 3 (Т.20). С. 99-110.

Efendiyeva E.I., Mesova A.M., Zhunusov Ye.T. The role of devices for fixation of pelvic injuries in the prehospital and hospital stages of emergency care. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 99-110.

Эфендиева Э.И., Месова А.М., Жунусов Е.Т. Жамбас жарақаттарын фиксациялауға арналған құрылғылардың шұғыл көмек көрсетудің ауруханаға дейінгі және ауруханалық кезеңіндегі маңыздылығы. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 99-110.

Введение

В научной сфере имеется тенденция к проведению исследований в области неотложной медицины [28, 39]. Травмы таза занимают одно из лидирующих мест среди проблем травматологии и неотложной медицины. Смертность при гемодинамически нестабильном переломе таза по некоторым данным достигает 60% [1, 48]. Такой высокий уровень объясняется тем, что чаще встречаются сопутствующие травмы, а не изолированные переломы таза [25]. Кроме того, травмы таза опасны развитием кровотечений и шока [60]. Согласно руководства Advanced Trauma Life Support, все пациенты с предполагаемой травмой таза должны получить немедленную стабилизацию таза незави-

симо от типа перелома [35]. Действующий клинический протокол Министерства здравоохранения Республики Казахстан также предусматривает использование средств иммобилизации во время оказания неотложной помощи при повреждениях таза [43]. Вопрос о выборе лучшего и эффективного способа иммобилизации при повреждениях таза до сих пор остается актуальным.

Целью нашего исследования был анализ литературных данных о роли устройств для стабильной фиксации повреждений таза на догоспитальном и госпитальном этапах неотложной медицинской помощи.

Стратегия поиска

В процессе поиска литературы были использованы следующие поисковые системы:

Pubmed, Google Академия. Мы выбрали следующую стратегию поиска в PubMed по вопросу эпидемиологии травм таза (MeSH Terms: epidemiology; pelvis; fractures bone). Глубина поиска в Pubmed не была ограничена. Применялись следующие фильтры: full text, humans. Были найдены 1115 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 17 публикаций. Стратегия поиска в Google Академии: ключевые слова - эпидемиология травм таза. Были найдены 3280 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 2 публикации. В процессе поиска литературы по методам иммобилизации мы выбрали следующую стратегию поиска в PubMed (MeSH Terms: equipment and supplies; pelvis; immobilization). Глубина поиска не была ограничена. Были найдены 195 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 55 публикаций. Стратегия поиска в Google Академии: ключевые слова – устройства для иммобилизации таза. Были найдены 867 публикаций по заданному запросу, из них отвечали цели нашего исследования 2 публикации. *Критерии включения публикаций в обзор:* публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе, на русском и английском языках, несущие статистически выверенные выводы. *Критерии исключения:* резюме докладов, газетные публикации, личные сообщения.

Результаты

Эпидемиологическая структура травм таза.

Как известно, нестабильные переломы таза занимают одно из центральных мест в травматологии и ортопедии. Смертность по данным различных авторов колеблется от 5 до 31% [3, 49, 66, 75], достигая 60% при гемодинамически нестабильном переломе [1, 48] и 70% при открытом переломе таза [24]. Внутригоспитальная смертность при нестабильных травмах таза составляет 8,3% [76].

Сочетанные травмы таза на сегодняшний день представляют собой наиболее серьезную проблему, так как уровень летальности при них составляет около 18% [12]. Травмы тазового кольца чаще всего сочетаются с травмой грудной клетки с тяжестью по AIS > 2 у 21,2% пациентов, травмами головы (>AIS 2) у 16,9%, травмами печени или селезенки у

8,0% и двумя или более переломами конечностей у 7,8% [22].

Согласно данным J. Palmcrantz с соавторами, частота переломов таза составляет 16% от общего числа травм [49]. В 59% случаев причиной травм таза явились дорожно-транспортные происшествия, однако самая высокая смертность наблюдалась при падениях с высоты [14, 49]. Перелом таза типа C был достоверным предиктором летального исхода ($P = 0,135$) [49].

Говоря о частоте и половозрастной структуре травм таза необходимо отметить, что частота переломов таза составляет 4,35 / 10 000 населения в год [95% ДИ 4,13-4,59]. Среди мужчин - 2,73/10 000 [2,48-3,01], среди женщин достоверно выше - 5,82/10 000 [5,46-6,20] [46, 55, 75]. Частота переломов таза возрастает с возрастом, достигая пика к 90 годам: 29.41/10 000 [25.74–33.59] [55].

S. Ruatti с соавторами в ретроспективном исследовании, направленном на выявление анатомических повреждений тазового кольца, приводящим к жизнеугрожающим кровопотерям, установил, что средний возраст пострадавших составил $40,9 \pm 7$ лет. При этом поражение лобкового симфиза, заднего тазового кольца с крылом подвздошной кости и перелом крестца сопровождалось в большинстве случаев кровотечением и нуждались в эмболизации ($p = 0.0088$ и $p = 0.0369$) [60]. Согласно Е. Радченко, в 43,4% случаев при травмах таза поражается крестец, в 60,2% - подвздошные кости. При этом автор отмечает, что у женщин седалищные кости на 61% чаще повреждаются чем у мужчин. Но у мужчин в 2 раза чаще встречаются двусторонние повреждения костей таза ($P=0,008$) [56].

Низкоэнергетические переломы таза встречаются преимущественно у людей пожилого возраста [5]. При этом у женщин с остеопорозом более высокий риск получить перелом костей таза [10]. Интересными оказались данные, где отмечено, что существует повышенный риск перелома бедра или таза при падении в течение одного часа после эмоционального стресса. Но, как отметили и сами авторы, эти данные нуждаются в дальнейшем исследовании [45].

Согласно результатам ретроспективного описательного исследования, где были полу-

ченны и проанализированы данные пациентов по возрасту, полу, механизму травмы и типу перелома, можно сделать вывод, что группу пациентов с травмами таза можно разделить на 2 подгруппы. В одну из подгрупп можно отнести преимущественно высокоэнергичные травмы таза, где достоверно чаще встречается мужской пол молодого и среднего возраста. В другую - остеопоротические переломы, где достоверно чаще преобладают женщины пожилого возраста [30].

Травмы таза у детей согласно данным литературы являются достаточно редкими. В 5 летнем ретроспективном исследовании было зафиксировано 37 переломов таза, при этом заболеваемость у детей с множественными травмами составила 9,9%. Наиболее частыми причинами травм стали дорожно-транспортные происшествия и падения с высоты [63].

Неотложная помощь при травмах таза.

Стабилизация таза осуществлялась долгое время лишь инвазивными методиками, внешними фиксаторами и С-зажимом (C-clamp) [27, 41, 44, 73, 74].

Влияние внешней компрессии таза на летальность при гемодинамически нестабильных переломах таза было оценено в ретроспективном исследовании, основанном на данных травматологического регистра в период с 2002 по 2011 г. В это исследование вошло 104 пациента. Для оценки эффективности внешней компрессии таза сравнивали пациентов с внешней стабилизацией таза и без нее. Летальность составила 19,1% у пациентов с внешней стабилизацией таза и 33,3% в группе пациентов без внешней стабилизации [16].

В ретроспективном исследовании, проведенном на основании данных Германского регистра травм таза за период 30.04.2004 - 19.01.2012 г. (German Pelvic Trauma Registry), авторы сравнили исходы иммобилизации поврежденных таза с помощью простыни, тазового зажима (C-clamp) и тазового пояса. Лишь 207 пациентов с травмами таза (3,4% всех случаев) получили иммобилизацию одним из вышеуказанных способов. Оценивались следующие параметры: необходимость в трансфузии, длительность госпитализации, смертность. В большинстве случаев использовался тазовый зажим (69%), следующими по частоте и практически равными стали

иммобилизация простыней (16%) и применение тазового пояса (15%). Иммобилизация простыней достоверно чаще сопровождалась развитием летального кровотечения в сравнении с применением связующего пояса и тазового зажима (23% против 4% против 8% соответственно). Достоверных различий в таких показателях как длительность госпитализации, необходимость в трансфузии крови, необходимость в артериальной эмболизации не было выявлено [50].

Wollgarten с соавторами, проведя обзор литературы, пришли к выводу, что применение тазового зажима (C-clamp) за последние 15 лет гораздо уменьшилось. Авторы связывают это с лучшим состоянием пациентов в связи с использованием тазовых поясов при иммобилизации [73]. Кроме того, многие авторы отмечали побочные явления, связанные с применением данного устройства: смещение устройства, инфицирование, дополнительное кровотечение, смещение перелома, пенетрация в большую седалищную вырезку [51, 58, 69].

В систематическом обзоре, посвященном внешней и внутренней передней фиксации при нестабильных переломах таза, авторы отметили, что внутренняя фиксация переднего тазового кольца имела лучшие функциональные и рентгенографические исходы. Остаточное смещение >10 мм реже встречалось при внутренней фиксации, чем при внешней [0.12, 95% ДИ 0.06–0.24]. Однако, данные, доступные для анализа были лимитированы, поэтому авторы пришли к заключению о необходимости проведения исследований об исходах в зависимости от типа вмешательства на переднее тазовое кольцо [72].

Согласно данным обзора Козопаса В.С., применение противошоковых костюмов, таких как противошоковый костюм (ПШК) «Каштан» и его аналогов (Military anti-shock trousers, medical antishock trousers, Pneumatic counter pressure device, Pneumatic anti – shock garment, Pneumatic rubber suit и др), является эффективным на этапе оказания неотложной помощи при нестабильных травмах таза за счет перераспределения крови из нижних отделов тела к жизненно важным органам. Однако такие костюмы обладают многочисленными недостатками: ограничивают доступ к конечностям и животу, вызывают ишемию и

некроз кожи, ишемию конечностей, перегрузку сердца [36]. В 70-ых – 80-ых годах XX века в научной сфере тематика военных противошоковых штанов была достаточно актуальной. Согласно обзора Lund, использование военных противошоковых штанов было опасно своими побочными эффектами [40]. Рандомизированные исследования показали, что эти устройства не оказывают положительного эффекта на выживаемость [7, 42]. Кроме того, имеются скудные данные об использовании противошоковых брюк в неотложной терапии травм таза, но уровень их доказательности достаточно низкий [6, 11, 62].

Также известно о применении фиксирующего устройства Кендрика, используемого для иммобилизации у больных после дорожно-транспортных происшествий. Это устройство не было протестировано на людях касательно его эффективности при травмах таза. Поэтому Floran A. Reynard с соавторами провели экспериментальное исследование на 18 человеческих трупах, целью которого явилось определение эффекта иммобилизационного фиксирующего устройства Кендрика на величину диастаза лобкового симфиза с или без использования чрезвычайного пояса. В результате авторы получили следующие данные: применение лишь устройства Кендрика привело к незначительному увеличению диастаза лобкового симфиза по сравнению с базовым уровнем, в то время как добавление к нему чрезвычайного пояса привело к значительному сокращению диастаза ($p < 0,001$) [57].

Неинвазивные тазовые компрессионные устройства.

Медицинской науке известно множество способов и попыток разработать такой способ фиксации таза, который позволил бы быстро и достаточно эффективно оказать неотложную помощь, особенно при нестабильных травмах таза, опасных в свою очередь кровотечением и развитием шокового состояния [18, 61].

Согласно результатам систематического обзора, охватывающего публикации на английском языке с 1999 года по 2015 год, и др. авторам, эффективными в настоящее время являются неинвазивные тазовые компрессионные устройства [4, 19, 59, 64]. Основными компрессионными устройствами,

применяемыми в настоящее время по данным литературы являются: Sam Sling, T-Pod, связующий пояс, перетягивание таза простыней [4, 70].

Их использование рекомендовано тогда, когда есть лишь предположение о переломе таза, даже без его рентгенологического подтверждения, особенно на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи [29]. Однако есть данные, что применение иммобилизационного устройства маскирует рентген – картину, поэтому некоторые авторы рекомендуют проводить рентген до иммобилизации [67]. Gardner с соавторами в результате экспериментального исследования на трупах установил, что лишь часть максимального смещения, которое происходит во время травмы таза, видна на простых рентгенограммах. Тяжесть травмы не должна оцениваться на основе смещения таза, наблюдаемого на начальных обзорных рентгенограммах и компьютерных томографических сканированиях [20].

В другом систематическом обзоре авторы также рекомендуют использование неинвазивных внешних компрессионных устройств, но указывают на наличие таких осложнений как пролежни, параличи нерва в описании результатов серии случаев и на отсутствие более глобальных данных об осложнениях и летальности при их использовании [65]. Кроме того, литературе известно такое осложнение, как повреждение Морель-Лавалле. Оно было описано в описании случая о применении неинвазивного тазового компрессионного устройства у 15-летнего подростка. Во время оперативного лечения переломов у пациентки было обнаружено повреждение Морель-Лавалле в области левой ягодицы с некрозом кожи в зоне применения устройства для иммобилизации. Во время операции также было установлено наличие некроза мышц в ягодичной области [37]. Других серьезных осложнений, связанных с применением компрессионных иммобилизационных поясов литературе не известно.

В ретроспективном поперечном исследовании, охватившему за 2-х летний период 112 пациентов с нестабильной травмой таза, авторы отметили, что применение тазовых компрессионных устройств в 33% случаев

наблюдалось при латеральных переломах и в 63% случаев при переднезадних. В 37% случаев, где применение иммобилизации могло сыграть решающую роль, но оно было упущено [71].

В ходе биомеханического исследования на трупах, где авторы исследовали эффективность применения устройств Sam Sling, T-POD и связующего пояса, они установили, что при частично стабильных и нестабильных переломах таза все устройства осуществляли закрытие тазового кольца и, следовательно, уменьшали объем таза. Во всех случаях не наблюдалось неблагоприятного смещения костей (>5 мм) [33]. James C. с соавторами также не противоречит этим данным [38].

Согласно Prasan и др., размещение устройства T-POD на уровне больших вертелов позволяет достичь более лучшего уровня контроля над кровотечением [8, 53]. Также применение вышеуказанного устройства по данным Edward C.T позволяет уменьшить диастаз лобкового симфиза на 60% ($p = 0,01$). Способствует значительному увеличению АД с 65,3 до 81,2 мм рт. ст. ($p = 0,03$) и уменьшению частота сердечных сокращений с 107 до 94 ударов в минуту ($p = 0,02$) [68].

По данным 4-летнего ретроспективного исследования, пациенты с нестабильными переломами таза, которые своевременно были иммобилизованы с помощью компрессионного устройства требовали меньший объем инфузии (398.4 ± 417.6 мл против 1954.5 ± 249.0 мл, $p < 0.001$), имели меньшие сроки пребывания в отделениях интенсивной терапии ($6,6 \pm 5,2$ дня против $11,8 \pm 7,7$ дня, $P = 0.024$), и меньшее число койко-дней ($9,4 \pm 7,0$ дней против $19,5 \pm 13,7$ дней, $P = 0.006$) по сравнению с пациентами, которые не были иммобилизованы. Кроме того, все эти показатели были лучше и у иммобилизованных пациентов со стабильными травмами таза [17]. На внутригоспитальном этапе использование внешнего компрессионного устройства снижает абсолютный риск гемодинамических нарушений [23].

Если говорить о влиянии компрессионных поясов на интенсивность кровотечения, то следует упомянуть и об исследовании дизайна описание серии-случаев, где авторы на 5 из 7 пациентах выявили немедленное сокращение

кровотечения и увеличение показателей артериального давления при применении тазовой иммобилизации до внешней фиксации [47]. По данным 10 летнего ретроспективного обсервационного исследования, куда вошли 186 пациентов с переломами таза (6% от поступивших, соответствующие критериям включения), 93 пациента были иммобилизованы устройством POD, другие 93 - передней рамой. Группы были однородны по возрасту и степени шока. Необходимость в трансфузии за 24 часа (4.9 против 17.1, $p < 0.0001$) и 48 часов (6.0 против 18.6, $p < 0.0001$) была меньше в группе с применением устройства POD. Длительность госпитализации также была короче в группе, где использовали пояс POD (16.5 против 24.4 дней, $p < 0.03$). Смертность в обеих группах была представлена следующим образом: группа-POD - (26%), группа - передняя рама - (37%), не было выявлено статистической разницы ($p=0.11$) [13]. Согласно результатам исторического когортного исследования, в котором авторы изучали эффективность наружной механической компрессии таза в сравнении с ее отсутствием, были получены следующие данные: применение наружной механической компрессии не оказало значимого эффекта на смертность (23% в обеих группах, $P = 0.92$) и на необходимость в ангиоэмболизации (11% против 15%, $P = 0.35$) [21].

Из-за простоты их применения и возможности контролировать уровень сжатия компрессионные пояса являются предпочтительным методом ранней иммобилизации. Установлено, что минимальное натяжение лямок таких компрессионных устройств, необходимое для достижения полного уменьшения диастаза симфиза, составляет 177 ± 44 Ньютона и 180 ± 50 Ньютонов в частично стабильном и нестабильном переломе таза соответственно [9].

В исследовании, проведенном на упрощенной модели таза с целью измерения уровня компрессии, оказываемого на ткани, авторы сравнивали степени компрессии имеющихся на рынке устройств. Максимально оказываемое давление составило соответственно 18,9-23,3 кПа и 19,2-27,5 кПа справа и слева. Уровень компрессии сзади при использовании любого из устройств составил

ниже 18 кПа. При выполнении инструкций изготовителя давление, оказываемое всеми тремя устройствами, превышало допустимый уровень повреждения тканей. Повреждение тканей возникает при давлении, превышающим 9.3 кПа (70 мм.рт.ст.) в течение более чем 2-3 часов [26]. Авторы отметили необходимость исследования этого вопроса *in-vivo* с целью оптимизации протоколов использования устройств внешней компрессии [32].

В исследовании, проведенном на 10 добровольцах с различными индексами массы тела, авторы исследовали уровень компрессии, оказываемый имеющимся в их отделении тазовым поясом на тело человека. Индекс массы тела варьировался от 22.5 до 32.0. Давление над вертелом варьировалось от 5.0 до 33.0 кПа (среднее 17.0), над крестцом от 8.0 до 25.0 кПа (среднее 13.4) и над гребнями подвздошных костей от 8.0 до 17.0 кПа. Авторы выявили обратную корреляционную зависимость между полученными результатами уровней давления и индексом массы тела [31]. Подобное исследование с участием 80 добровольцев было проведено для оценки степени компрессии, оказываемой такими устройствами, как Sam Sling, T-Pod и связующего пояса. Добровольцы были равномерно распределены в три исследуемые группы в зависимости от индекса массы тела: <18.5, 18.5–24.9 и 25.0 кг/м². Измерение компрессии осуществлялось, как и в предыдущем исследовании, с помощью отображающей давление системы посредством массива датчиков (Vista Medical Ltd., Виннипег, Канада). Эта система состоит из воспринимающего давление тонкого коврика размерами 81.3 см x 40,6 см. Данные посредством Bluetooth-адаптера Parani SD200 (Vista Medical Ltd., Winnipeg, Canada) передаются на компьютер. Затем программное обеспечение генерирует карту распределения давления, которая является визуальным отображением воздействия тестируемых устройств на поверхность кожи. В результате исследования авторы установили, что степень компрессии превышала допустимый порог над крестцом и большими вертелами, была самой высокой при применении связующего пояса и самой низкой при применении пояса SAM-Sling [34].

Интересными оказались результаты экспериментального исследования, где авторы сравнивали эффективность применения устройства T-POD и иммобилизации обычной простыней. Согласно их данным, вышеуказанные устройства ничем не уступают и не превосходят друг друга. Иммобилизация обычной простыней экономически намного выгоднее [54]. Хотя по данным исследования Nicola A. DeAngelis и др., T-POD оказался более эффективным: диастаз симфиза был уменьшен с 39,3 мм (95% ДИ 30,95—47,55) до 17,4 мм (95% ДИ 0,14 до 34,98) при использовании простыни, и до 7,1 мм (95% ДИ 2.19-16.35) с T-POD [15].

В другом экспериментальном исследовании авторы пришли к выводу, что нет существенных различий в стабильности, обеспечиваемой внешним фиксатором или устройством T-POD при нестабильных травмах таза [52].

По данным ретроспективного исследования использование внешних компрессионных устройств не оказывает статистически значимого влияния на смертность. Авторы отметили высокую смертность у пациентов с травмой таза по типу C, но не выявили связи с использованием иммобилизации [2].

Таким образом, согласно результатам систематического обзора, охватывающего публикации на английском языке с 1999 года по 2015 год, и др. авторам, эффективными в настоящее время являются неинвазивные тазовые компрессионные устройства [4, 19, 59, 64]. Основными компрессионными устройствами, применяемыми в настоящее время по данным литературы являются: Sam Sling, T-Pod, связующий пояс, перетягивание таза простыней [4, 70].

Эффективность вышеуказанных устройств была в основном описана в экспериментальных исследованиях на трупах, в описании серии случаев и ретроспективных когортных исследованиях. Поэтому уровень доказательности их не на достаточно высоком уровне. В экспериментальных исследованиях главным показателем эффективности устройства считалась степень сжатия тазового кольца, а также степень уменьшения диастаза лобкового симфиза. Все статьи подтверждают эффективность вышеуказанных устройств в

уменьшении тазового объема и сокращении диастаза лобкового симфиза [15, 33, 38, 52, 54]. Однако эти данные не позволяют судить и о клинической эффективности этих устройств.

Другим важным вопросом, интересующим исследователей, стала оценка степени компрессии средств иммобилизации на поверхность тела и ее возможные последствия, такие как пролежни, некроз, сдавление нерва. Оказалось, что все испытываемые устройства превышают допустимый уровень компрессии в 9,3 кПа (70 мм.рт.ст). Но согласно данным систематических обзоров и статей, такие осложнения встречаются редко [4].

Клиническая эффективность оценивалась в основном по ретроспективным данным. Связано это с тем, что патология достаточно редкая, и необходим длительный период для набора пациентов, либо необходимо проведение мультицентровых исследований. Согласно данным одного из исследований, иммобилизация простыней достоверно чаще сопровождалась развитием летального кровотечения в сравнении с применением связующего пояса (23% против 4%). Достоверных различий в таких показателях как длительность госпитализации, необходимость в трансфузии крови, необходимость в артериальной эмболизации авторы не выявили [50]. Однако в другом исследовании авторы указали, что применение устройства POD снижало необходимость в трансфузии (4.9, $p < 0.0001$) и сокращало длительность госпитализации [13]. Согласно результатам нескольких исследований, применение компрессионных устройств не оказывает статистически значимого влияния на смертность [2, 13, 21]. Возможно это связано с небольшим объемом выборки. Спорными оказались результаты экспериментального исследования, где авторы сравнивали эффективность применения устройства T-POD и иммобилизации обычной простыней. Согласно их данным, вышеуказанные устройства ничем не уступают и не превосходят друг друга. [54]. Хотя другие авторы, напротив, указывают на лучшую эффективность коммерческих поясов [15].

Нет литературных данных об экономической эффективности применения внешних компрессионных устройств и об изменении уровня боли при их использовании. Но, как и

при шинировании в любом другом месте ожидается, что применение внешних компрессионных устройств при повреждениях таза уменьшат движение в месте перелома и, как следствие, уменьшат кровотечение и боль.

Выводы

Актуальным в наше время становится использование неинвазивных тазовых компрессионных устройств. Доступные литературные данные показывают, что эти устройства позволяют уменьшить объемы кровопотери, и не вызывают серьезных осложнений. Таким образом, можно сказать, что устройства для стабилизации тазового кольца являются важным методом лечения в догоспитальном и остром периоде лечения травмы. Дальнейшие исследования должны быть направлены на снижение риска развития пролежней и других последствий чрезмерной компрессии. Также необходимы проспективные клинические исследования для оценки их клинической эффективности и безопасности.

Все авторы принимали активное участие при написании данной статьи.

Эфендиева Э.И. - поиск литературных данных и их обработка.

Жунусов Е.Т. и Месова А.М. - разработка плана литературного обзора, редактирование текста и утверждение окончательного варианта статьи.

Авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Данная работа выполнена в рамках проекта грантового финансирования МОН РК: ИРН АР05135531 «Разработка системы ортохирургической реабилитации поврежденных костей таза при дорожно-транспортных происшествиях в Республике Казахстан».

Литература:

1. Adam Starr, Joseph P. Minei G.E.O. The importance of fracture pattern in guiding therapeutic decision-making in patients with hemorrhagic shock and pelvic ring disruptions // J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. 2002. V. 53. № 3. P. 446–451.

2. Agri F. et al. Association of pelvic fracture patterns, pelvic binder use and arterial angio-embolization with transfusion requirements and mortality rates; a 7-year retrospective cohort study

// BMC Surg. 2017. V. 17. № 1. P. 104.

3. *Andrich S. et al.* Epidemiology of Pelvic Fractures in Germany: Considerably High Incidence Rates among Older People // PLoS One. 2015. V. 10. № 9. P. e0139078.

4. *Bakhshayesh P., Boutefnouchet T., Tötterman A.* Effectiveness of non invasive external pelvic compression: a systematic review of the literature // Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med. 2016. V. 24. № 1. P. 73.

5. *Benzinger P. et al.* Pelvic Fracture Rates in Community-Living People With and Without Disability and in Residents of Nursing Homes // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013. V. 14. № 9. P. 673–678.

6. *Bickell W.H. et al.* Effect of antishock trousers on the trauma score: a prospective analysis in the urban setting. // Ann. Emerg. Med. 1985. V. 14. № 3. P. 218–22.

7. *Bickell W.H. et al.* Randomized trial of pneumatic antishock garments in the prehospital management of penetrating abdominal injuries // Ann. Emerg. Med. 1987. V. 16. № 6. P. 653–658.

8. *Bonner T.J. et al.* Accurate placement of a pelvic binder improves reduction of unstable fractures of the pelvic ring // J. Bone Joint Surg. Br. 2011. V. 93-B. № 11. P. 1524–1528.

9. *Bottlang M. et al.* Noninvasive reduction of open-book pelvic fractures by circumferential compression. // J. Orthop. Trauma. 2002. V. 16. № 6. P. 367–73.

10. *Breuil V. et al.* Outcome of osteoporotic pelvic fractures: An underestimated severity. Survey of 60 cases // Jt. Bone Spine. 2008. V. 75. № 5. P. 585–588.

11. *Brunette D.D., Fifield G., Ruiz E.* Use of pneumatic antishock trousers in the management of pediatric pelvic hemorrhage. // Pediatr. Emerg. Care. 1987. V. 3. № 2. P. 86–90.

12. *Burkhardt M. et al.* Complex pelvic traumas : data linkage of the German Pelvic Injury Register and the TraumaRegister DGU® // Unfallchirurg. 2015. V. 118. № 11. P. 957–962.

13. *Croce M.A. et al.* Emergent Pelvic Fixation in Patients with Exsanguinating Pelvic Fractures // J. Am. Coll. Surg. 2007. V. 204. № 5. P. 935–939.

14. *Davarinos N. et al.* Epidemiology of pelvic and acetabular trauma in a Dublin tertiary hospital: a 10-year experience // Ir. J. Med. Sci. 2012. V. 181. № 2. P. 243–246.

15. *DeAngelis N.A. et al.* Use of the trauma pelvic orthotic device (T-POD) for provisional

stabilisation of anterior–posterior compression type pelvic fractures: A cadaveric study // Injury. 2008. V. 39. № 8. P. 903–906.

16. *Esmer E. et al.* Influence of external pelvic stabilization on hemodynamically unstable pelvic fractures // Unfallchirurg. 2017. V. 120. № 4. P. 312–319.

17. *Fu C.-Y. et al.* Pelvic circumferential compression devices benefit patients with pelvic fractures who need transfers // Am. J. Emerg. Med. 2013. V. 31. № 10. P. 1432–1436.

18. *Ganz R. et al.* The antishock pelvic clamp. // Clin. Orthop. Relat. Res. 1991. № 267. P. 71–8.

19. *Gardner M.J. et al.* Percutaneous pelvic fixation using working portals in a circumferential pelvic antishock sheet // J. Orthop. Trauma. 2009. V. 23. № 9. P. 668–674.

20. *Gardner M.J. et al.* Displacement After Simulated Pelvic Ring Injuries: A Cadaveric Model of Recoil // J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. 2010. V. 68. № 1. P. 159–165.

21. *Ghaemmaghami V. et al.* Effects of early use of external pelvic compression on transfusion requirements and mortality in pelvic fractures // Am. J. Surg. 2007. V. 194. № 6. P. 720–723.

22. *Giannoudis P. V. et al.* Prevalence of pelvic fractures, associated Injuries, and mortality: The United Kingdom perspective // J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. 2007. V. 63. № 4. P. 875–883.

23. *Govorova N.V. et al.* Temporary pelvic immobilization in providing assistance to victims with a high-energy combined trauma during transport // Nov. Khirurgii. 2016. V. 24. № 2. P. 151–156.

24. *Grotz M.R.W. et al.* Open pelvic fractures: epidemiology, current concepts of management and outcome // Injury. 2005. V. 36. № 1. P. 1–13.

25. *Hauschild O. et al.* Mortality in patients with pelvic fractures: results from the German pelvic Injury register // J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care. 2008. V. 64. № 2. P. 449–455.

26. *Hedrick-Thompson J.K.* A review of pressure reduction device studies. // J. Vasc. Nurs. 1992. V. 10. № 4. P. 3–5.

27. *Hu S. et al.* External fixation in early treatment of unstable pelvic fractures. // Chin. Med. J. (Engl). 2012. V. 125. № 8. P. 1420–4.

28. *Ip K.C., Lee K.B.* Standardised Multidisciplinary Protocol for Haemodynamically Unstable Pelvic Fractures // J. Orthop. Surg. 2014. V. 22. № 2. P. 177–180.

29. James Cook University Hospital – Major Trauma Centre. Pelvic and acetabular fracture management guidelines management in A&E. Available at: <https://southtees.nhs.uk/content/uploads/JCUH-pelvic-and-acetabular-fracture-guidelines.pdf> (accessed: 24.04.2018).
30. Ježek M., Džupa V. The influence of patient age and mechanism of injury on the type of pelvic fracture: epidemiological study // *Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech.* 2012. V. 79. № 1. P. 65–8.
31. Jowett A.J.L., Bowyer G.W. Pressure characteristics of pelvic binders // *Injury.* 2007. V. 38. № 1. P. 118–121.
32. Knops S.P. et al. Measurements of the exerted pressure by pelvic circumferential compression devices. // *Open Orthop.* 2010. V.4. P. 101–6.
33. Knops S.P. et al. Comparison of three different pelvic circumferential compression devices: a biomechanical cadaver study // *J. Bone Jt. Surgery-American Vol.* 2011. V. 93. № 3. P. 230–240.
34. Knops S.P. et al. Randomised clinical trial comparing pressure characteristics of pelvic circumferential compression devices in healthy volunteers // *Injury.* 2011. V.42. 10. P. 1020–1026.
35. Kortbeek J.B. et al. Advanced Trauma Life Support, 8th Edition, The Evidence for Change // *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 2008. V. 64. № 6. P. 1638–1650.
36. Kozopas V.S. Current techniques and methods of the treatment of pelvic fractures // *Nov. Khirurgii.* 2016. V. 24. № 6. P. 601–609.
37. Krieg J.C. et al. Pelvic circumferential compression in the presence of soft-tissue injuries: a case report. // *J. Trauma.* 2005. V.59. № 2. P. 470–2.
38. Krieg J.C. et al. Emergent Stabilization of Pelvic Ring Injuries by Controlled Circumferential Compression: A Clinical Trial // *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 2005. V. 59. № 3. P. 659–664.
39. Lee C., Porter K. The prehospital management of pelvic fractures // *Emerg. Med. J.* 2007. V. 24. № 2. P. 130–133.
40. Lund C., Sørensen M.B. Use of pneumatic anti-shock equipment (MAST = military anti-shock trousers) in prehospital emergency treatment. A review // *Ugeskr. Laeger.* 1992. V.154. № 34. P. 2293–5.
41. Lustenberger T. et al. C-clamp and pelvic packing for control of hemorrhage in patients with pelvic ring disruption. // *J. Emerg. Trauma. Shock.* 2011. V. 4. № 4. P. 477–82.
42. Mattox K.L. et al. Prospective MAST study in 911 patients. // *J. Trauma.* 1989. V. 29. № 8. P. 1104–11; discussion 1111–2.
43. Ministry of health of the Republic of Kazakhstan. Pelvis injury. Clinical protocol . Available at: <https://diseases.medelement.com/-disease/повреждения-костей-таза-2017/15040> (accessed: 24.05.2018).
44. Mitchell P.M. et al. 13-Year experience in external fixation of the pelvis: complications, reduction and removal // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2016. V. 42. № 1. P. 91–96.
45. Möller J. et al. Emotional stress as a trigger of falls leading to hip or pelvic fracture. Results from the ToFa study – a case-crossover study among elderly people in Stockholm, Sweden // *BMC Geriatr.* 2009. V. 9. № 1. P. 7.
46. Nanninga G.L. et al. Increasing rates of pelvic fractures among older adults: The Netherlands, 1986–2011 // *Age Ageing.* 2014. V. 43. № 5. P. 648–653.
47. Nunn T. et al. Immediate application of improvised pelvic binder as first step in extended resuscitation from life-threatening hypovolaemic shock in conscious patients with unstable pelvic injuries // *Injury.* 2007. V. 38. № 1. P. 125–128.
48. Osborn P.M. et al. Direct retroperitoneal pelvic packing versus pelvic angiography: A comparison of two management protocols for haemodynamically unstable pelvic fractures // *Injury.* 2009. V. 40. № 1. P. 54–60.
49. Palmcrantz J. et al. Pelvic fractures at a new level 1 trauma centre: who dies from pelvic trauma? The Inkosi Albert Luthuli Central Hospital experience // *Orthop. Surg.* 2012. V.4. №4. P. 216–221.
50. Pizanis A. et al. Emergency stabilization of the pelvic ring: Clinical comparison between three different techniques // *Injury.* 2013. V. 44. № 12. P. 1760–1764.
51. Pohlemann T. et al. Application of the pelvic C-clamp // *Unfallchirurg.* 2004. V. 107. № 12. P. 1185–1191.
52. Prasarn M.L. et al. Comparison of external fixation versus the trauma pelvic orthotic device on unstable pelvic injuries // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. V. 72. № 6. P. 1671–1675.
53. Prasarn M.L. et al. Does Application Position of the T-POD Affect Stability of Pelvic

Fractures? // J. Orthop. Trauma. 2013. V. 27. № 5. P. 262–266.

54. *Prasarn M.L. et al.* Comparison of circumferential pelvic sheeting versus the T-POD on unstable pelvic injuries: A cadaveric study of stability // Injury. 2013. V. 44. № 12. P. 1756–1759.

55. *Prieto-Alhambra D. et al.* Burden of pelvis fracture: a population-based study of incidence, hospitalisation and mortality // Osteoporos. Int. 2012. V. 23. № 12. P. 2797–2803.

56. *Radchenko E.A.* Gender features of pelvic fractures according to computer tomography // Univ. Clin. 2013. V. 9. № 2. P. 19–22.

57. *Reynard F.A. et al.* Kendrick's extrication device and unstable pelvic fractures: Should a trochanteric belt be added? A cadaveric study // Injury. 2016. V. 47. № 3. P. 711–716.

58. *Richard M.J., Torretta P.* Emergent management of APC-2 pelvic ring injuries with an anteriorly placed C-Clamp // J. Orthop. Trauma. 2009. V. 23. № 5. P. 322–326.

59. *Rouff M.L.C. et al.* Circumferential pelvic antishock sheeting: a temporary resuscitation aid. // J. Orthop. Trauma. 2006. V. 20. № 1 Suppl. P. 3-6.

60. *Ruatti S. et al.* Which pelvic ring fractures are potentially lethal? // Injury. 2015. V. 46. № 6. P. 1059–1063.

61. *Rubash H.E., Mears D.C.* External fixation of the pelvis // Instr. Course Lect. 1983. V.32. P.329–48.

62. *Schneider P.A., Mitchell J.M., Allison E.J.* The use of military antishock trousers in trauma - a reevaluation // J. Emerg. Med. 1989. V. 7. № 5. P. 497–500.

63. *Schneidmueller D. et al.* Pelvic injuries in childhood and adolescence: Retrospective analysis of 5-year data from a national trauma centre // Unfallchirurg. 2011. V.114. №6. P. 510–516.

64. *Simpson T. et al.* Stabilization of pelvic ring disruptions with a circumferential sheet. // J. Trauma. 2002. V. 52. № 1. P. 158–61.

65. *Spanjersberg W.R. et al.* Effectiveness and complications of pelvic circumferential compression devices in patients with unstable pelvic fractures: A systematic review of literature // Injury. 2009. V. 40. № 10. P. 1031–1035.

66. *Starr A.J. et al.* Pelvic ring disruptions: prediction of associated injuries, transfusion requirement, pelvic arteriography, complications, and mortality // J. Orthop. Trauma. 2002. V. 16. № 8. P. 553–61.

67. *Swartz J. et al.* Effect of Pelvic Binder Placement on OTA Classification of Pelvic Ring Injuries Using Computed Tomography. Does It Mask the Injury? // J. Orthop. Trauma. 2016. V. 30. № 6. P. 325–330.

68. *Tan E.C.T.H., Stigt S.F.L. van, Vugt A.B. van.* Effect of a new pelvic stabilizer (T-POD®) on reduction of pelvic volume and haemodynamic stability in unstable pelvic fractures // Injury. 2010. V. 41. № 12. P. 1239–1243.

69. *Tiemann A.H. et al.* Use of the C-clamp in the emergency treatment of unstable pelvic fractures // Zentralbl. Chir. 2004. V.129. № 4. P. 245–251.

70. *Topics D.* Educational material. Pelvic immobilization device P. 2–5.

71. *Vaidya R. et al.* Application of Circumferential Compression Device (Binder) in Pelvic Injuries: Room for Improvement // West. J. Emerg. Med. 2016. V. 17. № 6. P. 766–774.

72. *Wardle B., Eslick G.D., Sunner P.* Internal versus external fixation of the anterior component in unstable fractures of the pelvic ring: pooled results from a systematic review // Eur. J. Trauma Emerg. Surg. 2016. V. 42. № 5. P. 635–643.

73. *Wollgarten M., Keel M.J.B., Pape H.C.* Editorial: Emergency fixation of the pelvic ring using the pelvic C clamp – has anything changed? // Injury. 2015. V. 46. P. S1–S2.

74. *Yang A.P., Iannacone W.M.* External fixation for pelvic ring disruptions. // Orthop. Clin. North Am. 1997. V. 28. № 3. P. 331–44.

75. *Yang N.P. et al.* Epidemiology of hospitalized traumatic pelvic fractures and their combined injuries in Taiwan: 2000–2011 National Health Insurance data surveillance // 2014. №1. 11

76. *Yoshihara H., Yoneoka D.* Demographic epidemiology of unstable pelvic fracture in the United States from 2000 to 2009 // J. Trauma Acute Care Surg. 2014. V. 76. № 2. P. 380–385.

Контактная информация:

Эфендиева Эльнара Имдат кзы - PhD–докторант первого года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

E-mail: Elnara.efendieva@mail.ru

Телефон: 87477902181

Получена: 04 мая 2018 / Принята: 10 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.142-008.6+616.155-291+615.355:548.33

ИНГИБИТОРЫ P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Джамия А. Мансурова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹ Кафедра интернатуры по терапии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Введение. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов являются одним из компонентов двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), которая является основополагающим аспектом профилактики тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Цель исследования: Анализ литературы об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при лечении пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и современных методах ее оценки, исследованиях с включением тестирования функции тромбоцитов и генотипирования по CYP2C19.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2003-2018). Поиск информации об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при ОКС, прогностической значимости остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ), носительства полиморфизма гена CYP2C19 на клинические исходы, персонализированной терапии с определением функции тромбоцитов и генотипирования.

Результаты: Новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел и тикагрелор – позволяет улучшить прогноз после ОКС, благодаря более быстрому началу действия и более глубокому ингибирующему эффекту, чем клопидогрел. Вместе с тем, чрезмерное подавление агрегации тромбоцитов приводит к повышению риска кровотечений. В настоящее время клопидогрел остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов в мире. Однако, фармакологический ответ клопидогрела генетически детерминирован. В целом, выявлено недостаточно доказательств относительно использования фенотипического тестирования функции тромбоцитов и генотипирующих вариантов CYP2C19 для выбора антиагреганта.

Выводы: Выявлена взаимосвязь риска сердечно-сосудистых событий от лабораторно определенной резистентности к антиагрегантной терапии. Выбор наиболее удобного и информативного метода оценки функции тромбоцитов требует дальнейших исследований. Для оценки клинической и экономической эффективности комплексного тестирования функции тромбоцитов и генотипирования необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований. ОРТ следует рассматривать в сочетании с другими прогностическими факторами в более сложной модели прогнозирования.

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, полиморфизм CYP2C19, тестирование функции тромбоцитов, острый коронарный синдром.

Summary

**INHIBITORS OF P2Y₁₂ PLATELET RECEPTORS
IN ACUTE CORONARY SYNDROME:
EFFICIENCY AND SAFETY OF APPLICATION,
EVALUATION METHODS.
A LITERATURE REVIEW.**

Jamilya A. Mansurova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹ Therapy Internship Department,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. Inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors are one of the components of double antiplatelet therapy (DAT), which is the foundational aspect of thrombotic complications prevention in the patients with Acute Coronary Syndrome (ACS).

Aim of the research: To analyze the literature data about efficiency and safety of therapy by inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in the patients with ACS after percutaneous coronary intervention (PCI) and actual methods of its assessment; studies including test of platelet function and genotyping assay of CYP2C19.

Search strategy: Scientific publications were found with help of following search systems: PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka. A search depth was 15 years (2003-2018). It was revised the information about efficiency and safety of inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in ACS, prognostic significance of residual platelet reactivity (RPR), CYP2C19 polymorphism carrier for clinical outcomes, personalized therapy with evaluation of platelet function and genotyping.

Results: New generation of the blockers of P2Y₁₂-receptors – Prasugrel and Ticagrelor – allows improving the prognosis after ACS. Mainly, they affect faster and provide the inhibiting effect more intense, than Clopidogrel. However, excessive suppression of platelet aggregation leads to higher risk of bleeding. Nowadays, Clopidogrel continues to be the blocker of P2Y₁₂-receptors, which is the oftenest applied in the World. But, pharmacological response of Clopidogrel is determined genetically. Generally, the base of evidences relatively to usage of the phenotypic test of platelet function and CYP2C19 genotyping variants to choose the antiplatelet is incomplete.

Conclusion: A correlation between risk of cardiovascular event and resistance to the antiplatelet therapy proved with laboratory test is determined. The further studies are required to choose the more suitable and informative method of platelet function evaluation. Implementation of randomized multicenter studies is needed for assessment of clinical and financial efficiency of complex testing of platelet function and genotyping. RPR should be applied in combination with other prognostic factors in more complete prediction model.

Keywords: *residual platelet reactivity, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, CYP2C19 polymorphism, testing of platelet function, Acute Coronary Syndrome.*

Түйіндеме

ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫ СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕГІ ТРОМБОЦИТТЕРДІҢ P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРЛАРЫНЫҢ ИНГИБИТОРЛАРЫ: ӘСЕРІМЕН ҚОЛДАНУ ҚАУІПСІЗДІГІ, ТАЛДАУ ӘДІСІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Джамиля А. Мансурова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹ Терапия бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторларының ингибиторлары қосарланған антиромбоцитарлы емнің құрамы болып табылады, ол өз кезегінде жедел коронарлы синдромы (ЖКС) бар науқастардың тромбоцитарлы асқынуларының алдын алудың негізін қалаушы болып табылады.

Зерттеу мақсаты: Әдебиетті талдау жалпы тері арқылы кірісулерінен кейінгі ЖКС бар науқастардың тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторы ингибиторларының әсерімен қауіпсіздігі және оларды заманауи тұрғыда талдауы, қосымша тромбоциттер қызметін сынаумен CYP2C19 бойынша генотиптілеу жайлы.

Ізденіс стратегиясы: PubMed, Google Scholar сияқты ізденіс жүйелерінде, eLibrary, CyberLeninka ғылыми кітапханасында ғылыми мақалалардың ізденісі жүргізілді. Ізденіс тереңдігі 15 жыл (2003-2018). Жалпы ізденіс ақпараты ЖКС кезіндегі тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторы ингибиторларының әсерімен қауіпсіздігі, тромбоциттердің қалдық реактивтілігінің болжамдық маңыздылығы, CYP2C19 генінің полиморфизмы клиникалық болжамға әсері, персонифицирленген терапиямен тромбоциттер қызметін анықтау және генотиптілеу жайлы.

Зерттеу нәтижесі: Клопидогрелге қарағанда, жаңа сатыдағы P2Y₁₂-рецепторларының блокаторлары – прасугрел мен тикагрелор тез әсер етуші және тереңдеу ингибирлеуші әсеріне байланысты – ЖКС ауруының болжамын жақсартады. Сонымен қоса, тромбоциттердің мөлшерден тыс агрегациясын басу қансырау қаупін тудырады. Қазіргі таңда, әлемде P2Y₁₂-рецепторының блокаторы клопидогрелді кеңінен қолдануда. Бірақ, клопидогрелдің фармакологиялық жауабы генетикалық тұрғыда детерминирленген. Жалпы, антиагрегантты салыстырмалы түрде таңдау жайлы, тромбоциттер қызметінің фенотиптілік сынау және CYP2C19 генотипті түрлері жайлы мағлұматтар аз.

Қорытынды: Лабораторлы анықталған антиагрегантты емге төзімділікпен жүрек қантамырлар қаупінің арасындағы байланыс анықталды. Тромбоциттер қызметін толықтай талдау ары қарай зерттеуді талап етеді. Тромбоциттер қызметінің клиникалық және экономикалық кешенді әсер етуімен генотиптілеуіне рандомизирленген көп орталықты зерттеулер жүргізу қажет. Тромбоциттердің қалдық реактивтілігін басқада болжам факторлармен және күрделі топтамалармен бірге қарастыру керек.

Негізгі сөздер: *тромбоциттердің қалдық реактивтілігі, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, CYP2C19 полиморфизмі, тромбоциттер қызметін сынау, жедел коронарлы синдром.*

Библиографическая ссылка:

Мансурова Д.А. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 111-126.

Mansurova J.A. Inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in acute coronary syndrome: efficiency and safety of application, evaluation methods. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 111-126.

Мансурова Д.А. Жедел коронарлы синдромы кезіндегі тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторларының ингибиторлары: әсерімен қолдану қауіпсіздігі, талдау әдісі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 111-126.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По данным ВОЗ, в 2015 году от ССЗ умерло 15 миллионов человек, что составило 26,6% всех случаев смерти в мире. Из этого числа около 8,7 миллионов человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС) [59]. В Казахстане за последние годы наметилась явная тенденция к снижению смертности от болезней системы кровообращения (БСК). Так, по данным Комитета по статистике, в 2016 году смертность от БСК составила 179,8 на 100 тыс. населения против 193,8 на 100 тыс. населения в 2015 году [60]. Проблема предотвращения и эффективного лечения ИБС является важной социально-экономической задачей. Механическая реваскуляризация является стратегией выбора при проведении реперфузионной терапии при ОКС по сравнению с методом фармакологической реперфузии [29]. Совершенствование техники выполнения эндоваскулярных процедур, повышение их безопасности и клинической эффективности позволило значительно расширить показания к этим вмешательствам и существенно увеличить количество больных, подвергаемых данным процедурам [11]. Тромбоз стента – редкое, но грозное осложнение, которое требует экстренного вмешательства и приводит к развитию инфаркта миокарда с высоким летальным исходом. В 2006 году Консорциумом по академическим исследованиям предложены классификации тромбоза стента, включающие как уровни доказательств, так и сроки событий, еще более стратифицированные для определения

различной степени достоверности и подразумевающие различные патофизиологические механизмы, соответственно. По срокам развития после имплантации стента: до 30 дней – ранний тромбоз стента, от 30 дней до года – поздний тромбоз стента, более года – очень поздний тромбоз стента. По степени достоверности: определенный тромбоз стента, если имеется ангиографическое или патологоанатомическое подтверждение; вероятный тромбоз стента, при любой необъяснимой смерти в первые 30 дней или вне зависимости от времени после ЧКВ любой инфаркт миокарда, связанный с ишемией на территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой причины; возможный тромбоз стента, при необъяснимой смерти через 30 дней после стентирования. Большинство тромбозов стентов развиваются в течение первых 30 дней после ЧКВ. Ожидаемая частота раннего тромбоза стента составляет ~ 1%, позднего тромбоза стента – 0,2% - 0,6%. Однако, наиболее тревожным является тот факт, что при остром тромбозе стента уровень смертности составляет от 20% до 45% и частота инфаркта миокарда от 50% до 70%. Кроме того, около 20% пациентов с тромбозом стента будут иметь повторный эпизод в течение 2 лет [37]. Одним из основополагающих аспектов профилактики тромботических осложнений является ДАТ аспирином и ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов как до, так и после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1]. По данным крупных многоцентровых исследований, именно антиагреганты существенно влияют на частоту развития и исход острых сосудистых ситуаций, улучшают

качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов. Адекватность и эффективность ДАТ в значительной степени определяют прогноз. Следствием недостаточного подавления повышенной активности тромбоцитов может стать повторное сердечно-сосудистое событие или тромбоз стента. Чрезмерное подавление агрегации тромбоцитов приводит к повышению риска кровотечений [1]. Существует множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д. [5].

Цель: Анализ литературы об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при лечении пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и современных методах ее оценки, исследованиях с включением тестирования функции тромбоцитов и генотипирования по CYP2C19.

Стратегия поиска

Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронной научной библиотеке ELIBRARY.ru, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2003-2018). *Критерии включения:* обзоры и мета-анализы, результаты проспективных исследований, проведенных на больших популяциях пациентов с использованием ключевых слов - остаточная реактивность тромбоцитов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, полиморфизм CYP2C19, тестирование функции тромбоцитов, острый коронарный синдром. Поиск информации об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, носительства полиморфизма гена CYP2C19, прогностической значимости определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), методах оценки антиагрегантного эффекта ингибиторов P2Y₁₂, эффективности лечения ДАТ с определением

функции тромбоцитов и генотипирования аллельных вариантов CYP2C19*2,*3.

Результаты

В соответствии с клиническими рекомендациями сразу после подтверждения диагноза ОКС независимо от стратегии лечения, необходимо назначение ДАТ ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор/ прасугрел/ клопидогрел) (IA) [39].

Тикагрелор, связывающий обратимо ингибитор P2Y₁₂, не требующий метаболической активации, имеет более быстрое начало действия по сравнению с клопидогрелом, а также быстрее прекращает свое действие с более быстрым восстановлением функции тромбоцитов [12, 39, 51]. В исследовании PLATO, пациенты с ОКС принимали тикагрелор либо клопидогрел, через год смертность от сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта при лечении тикагрелором была статистически значимо меньше (9,8%), чем при лечении клопидогрелом (11,7%). Среди пациентов, которым проведено стентирование коронарных артерий в течение исследования, частота определенного тромбоза стента была ниже в группе тикагрелора, чем в группе клопидогрела (1,3% против 1,9%, соответственно, $p=0,009$), что, очевидно, показало преимущество назначения тикагрелора пациентам с ОКС [7, 37, 38]. Несмотря на то, что не было выявлено значимых различий в общих показателях кровотечения, тикагрелор был ассоциирован с более высокой частотой больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием. Кроме того в группе тикагрелора были выявлены такие побочные эффекты, как одышка (без бронхоспазма), повышенная частота асимптомных желудочковых пауз и повышение уровня мочевины. Определение оптимального срока назначения тикагрелора у пациентов, предназначенных для инвазивной стратегии, требует дальнейшего изучения [22, 35, 37, 39, 45]. В результате проведенных исследований восточноазиатские пациенты с ОКС, после ЧКВ, получавшие тикагрелор, имели значительно более высокий уровень серьезных кровотечений и больше, хотя и

незначительно, крупные сердечно-сосудистые события по сравнению с клопидогрелом [25, 34].

Прасугрел - является пролекарством, которое необратимо блокирует рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂. Как тикагрелор, прасугрел имеет более быстрое начало действия и более глубокий ингибирующий эффект, чем клопидогрел [23]. Выявлено, что у пациентов с ОКС после ЧКВ с ВОРТ на клопидогрел тикагрелор более сильнее подавляет активность тромбоцитов по сравнению с прасугрелом [7]. Основываясь на заметном снижении числа определенного или вероятного тромбозов стентов в исследовании TRITON-TIMI 38, у пациентов в целом (1,13% в группе прасугрела против 2,35% в группе клопидогрела; [отношение рисков (ОР) 0,48 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,36 до 0,64; $p < 0,0001$]) и у пациентов со стентами с лекарственным покрытием (0,84% против 2,31%, соответственно; [ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,22 до 0,58; $p < 0,0001$]). Вместе с тем, у пациентов, получавших прасугрел кровотечения встречались чаще, чем у пациентов, получавших клопидогрел (2,4% в группе прасугрела против 1,8% в группе клопидогрела). Назначение прасугрела следует рассматривать тем пациентам, у которых возникает тромбоз стента при лечении клопидогрелом. Прасугрел противопоказан пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе в связи с явными доказательствами вреда у этой группы пациентов в исследовании TRITON-TIMI 38. Кроме того, исследование не показало очевидного благоприятного эффекта у пациентов >75 лет или с низкой массой тела (<60 кг) [6, 37, 39, 42, 44].

Новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел и тикагрелор – позволяет улучшить прогноз после ОКС, однако оно является более дорогим и менее доступным вариантом во многих странах [8, 20, 56]. Клопидогрел в настоящее время является самым известным представителем из группы тиенопиридинов и остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов в мире [27, 33, 46]. В 2001г. Mehta S.R. и др. опубликовали результаты

исследования PCI-CURE, в котором доказана эффективность длительного приема клопидогрела в комбинации с аспирином после ЧКВ: снижение частоты сердечно-сосудистой смерти на 31%, инфаркта миокарда ($p=0,002$) или любой реваскуляризации ($p=0,03$) [32]. ДАТ клопидогрелом и АСК становится стандартом лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST. В дальнейшем ДАТ рекомендуется больным при ЧКВ как с ОКС, так и при плановых вмешательствах. Вскоре появляются данные о том, что добавление клопидогрела к АСК и тромболитику повышает проходимость инфаркт-зависимой артерии и улучшает исходы у больных с ОКС с подъемом сегмента ST. После этого клопидогрел был рекомендован и при лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST [4, 13, 41].

Клопидогрел - является неактивным пролекарством и для образования активного метаболита требуется его окисление ферментами цитохрома P-450(CYP). Существуют варианты этого гена, кодирующие образование фермента со сниженной или отсутствующей функцией. Полиморфизмы, способствующие утрате функции фермента, обозначаются как CYP2C19*2 (главным образом) и CYP2C19*3, тогда как обычный, или wild-type, полиморфизм обозначается как CYP2C19*1. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 не имеют действенного метаболизма клопидогрела. Эти две аллели отвечают за большинство аллелей с пониженной функцией тромбоцитов у пациентов европеоидного (85%) и азиатского (99%) происхождения [52]. Генотип, кодирующий образование функционального фермента, – гомозигота дикого типа CYP2C19(*1/*1); генотипы, кодирующие образование фермента со сниженной функцией, – гетерозиготы CYP2C19*2(*1/*2), с отсутствующей функцией – гомозиготы CYP2C19*2(*2/*2) [3, 28]. С учетом данных многочисленных исследований по резистентности к клопидогрелу пациентам с гомозиготной мутацией по аллели CYP2C19*2(G681A) вместо клопидогрела следует назначать тикагрелор [26, 47, 57]. Вариант CYP2C19*2 только на 12% объясняет ответ тромбоцитов на клопидогрел [17].

Существует значительные этнические и расовые отличия в частоте аллеля CYP2C19*2. Установлено, что частота встречаемости носителей аллели CYP2C19*2(G681A) составляет около 15% среди европеоидов и африканцев и 29-35% среди азиатов. Отсюда следует, что до 35% азиатов имеет высокий риск тромботических осложнений после ЧКВ. На основе выявленных генотипов CYP2C19, люди классифицируются как быстрые метаболиты (EMs; *1/*1), промежуточные метаболиты (IMs; *1/*2 и *1/*3) и плохие метаболиты (PMs, *2/*2 и *2/*3). Частоты CYP2C19 PMs ~2-5% среди европеоидов и африканцев и ~15% среди азиатов [43]. У пациентов - носителей генетического варианта с потерей функции фермента CYP2C19*2 (*2/*2) при лечении клопидогрелом риск тромбоза стента в 3-6 раз выше [54]. С учетом данных многочисленных исследований по резистентности к клопидогрелу пациентам с гомозиготной мутацией по аллели CYP2C19*2(G681A) или плохим метаболитам вместо клопидогрела следует назначать тикагрелор [26, 47, 57]. В исследовании, проведенном W.P.Zhong и др., у китайских пациентов идентифицированы новые варианты в генах (SLC14A2, ABCA1, N6AMT1), влияющих на антитромбоцитарный ответ клопидогрела. Эти новые варианты значительно улучшили предсказуемость изменчивости OPT до 37,7%. Кроме того, была выявлена связь вышеуказанных генетических вариантов с развитием основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ [58].

Из Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014г. тестирование функции тромбоцитов или генетическое тестирование могут рассматриваться в ситуациях высокого риска. К настоящему моменту, генетическое тестирование в рутинной практике не рекомендовано, поскольку недостаточно проспективных данных [55]. Однако, генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных ответов организма человека, отличительной чертой

которых является их постоянство в течение всей жизни [5].

Наличие различных пероральных ингибиторов P2Y₁₂ позволило врачам рассмотреть возможность переключения терапии в зависимости от конкретных клинических ситуаций. Этому решению могут способствовать множество факторов: клинические характеристики пациента, сопутствующая терапия, социальные проблемы, развитие побочных эффектов, приверженность к лечению и предпочтение пациента / врача [40]. Поэтому P2Y₁₂ ингибитор при необходимости можно заменить. Однако, возникают опасения по поводу безопасности переключения терапии между этими препаратами [9].

Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне антитромбоцитарной терапии признано одним из важнейших прогностических факторов развития атеротромботических осложнений ИБС. Тактика интенсификации терапии для преодоления ВОРТ ведет к повышению риска кровотечений, особенно при замене клопидогрела на новые блокаторы P2Y₁₂-рецепторов. Таким образом, чтобы добиться максимальной эффективности антитромбоцитарной терапии, не преступая при этом границ безопасности, предложена концепция «терапевтического окна», основанного на результатах тестирования функции тромбоцитов различными методами. Это дает возможность врачу иметь показатель контроля эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии по типу целевого МНО (международное нормализованное отношение) при терапии варфарином, сохраняя равновесие между риском ишемических и геморрагических осложнений. Правильно спланированное исследование с включением пациентов с обострением ИБС показало, что адекватная терапевтическая тактика изменения ДАТ снижает риск как тромбозов, так и кровотечений [1]. В многочисленных исследованиях с включением тысяч больных ИБС установлена взаимосвязь высокого уровня реактивности тромбоцитов с риском возникновения повторных ишемических событий, что может в будущем служить

основанием для рутинного исследования функции тромбоцитов [2]. Однако, в настоящее время доказательств в отношении применения тестирования функции тромбоцитов с генотипированием для подбора антиагрегантной терапии недостаточно, проведенных исследований незначительно, они включали гетерогенные популяции [18].

Существует множество методов определения функции тромбоцитов, однако, мы все еще не контролируем эффективность антитромбоцитарной терапии. Наиболее сложной проблемой, по-видимому, является отсутствие корреляции между результатами большинства доступных тестов [21]. Идеальный тест определения функции тромбоцитов должен:

- 1) выявлять повышенную активность тромбоцитов;
- 2) индивидуализировать антитромбоцитарную терапию;
- 3) прогнозировать риск тромбоза;
- 4) прогнозировать риск кровотечения.

Необходимы быстрые, точные и надежные прикроватные методы, доступные в течение 24 часов в сутки и семи дней в неделю [24].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких крупных клинических исследований с измерением активности тромбоцитов с помощью агрегометра VerifyNow: GRAVITAS [20], ADAPT-DES [48], TRIGGER-PCI [53] и ARCTIC [15]. Установленный в исследовании GRAVITAS порог по данным VerifyNow (Platelet Reactivity Units – единицы реактивности тромбоцитов) PRU > 230 не являлся оптимальным, т.к. снижение точки разделения до значения PRU >208 позволило выявить выраженную корреляцию с низким риском ишемических событий через 6 месяцев [3]. Метаанализ 11 исследований с оценкой прогностической значимости четырех тестов: оптическая агрегометрия с использованием в качестве индукторов АДФ и коллагена или только АДФ, фосфорилирование VASP, мультисканальная импедансная агрегометрия и VerifyNow. ВОПТ была ассоциирована с увеличением риска тромбоза стента в 3,8 раза по сравнению с пациентами с нормальной агрегацией тромбоцитов. Для каждого метода оценивалась предтестовая и посттестовая

вероятности тромбоза стента. Оказалось, что по прогностической ценности эти тесты можно расположить следующим образом: оптическая агрегометрия с двумя индукторами (АДФ и коллаген) и фосфорилирование VASP (AUC=0,84 и 0,85 соответственно); мультисканальная агрегометрия (AUC=0,79); оптическая агрегометрия с использованием только АДФ (AUC=0,71); VerifyNow (AUC=0,65) [2, 16]. Однако данный ряд прогностической значимости тестов выстроен только в отношении риска тромбоза стента. Тестирование функции тромбоцитов использовали для прогнозирования риска тромбоза и контроля ответа на антиагрегантные препараты [19].

Стандартизованных и клинически подтвержденных пороговых значений для точной стратификации риска после ЧКВ отсутствуют. В исследовании Aradi D и др., изучено прогностическое значение ОПТ в риске смертности, тромбоза стента, кровотечения, а именно, низкой, оптимальной и ВОПТ, используя единые точки отсечения для стандартизованных устройств. На основе имеющихся доказательств, для каждого анализатора использовались следующие значения: <95, 95-208 и >208 PRU для VerifyNow, <19, 19-46 и >46 U для Multiplate и <16, 16-50 и >50% для VASP. Проведен анализ 17 исследований с включением 20 839 пациентов, 97% из которых принимали клопидогрел и 3% прасугрел. Пациенты с ВОПТ имели более высокий риск тромбоза стента [ОР 2,73 при ДИ от 2,03 до 3,69; $p < 0,00001$], но несколько меньший риск кровотечений [ОР 0,84 при ДИ 95% от 0,71 до 0,99; $p = 0,04$] по сравнению с пациентами с оптимальной ОПТ. В противоположность этому, пациенты с низкой ОПТ имели более высокий риск кровотечений [ОР 1,74 при ДИ 95% от 1,47 до 2,06; $p = 0,00001$], однако, без статистически значимого преимущества в риске развития тромбоза стента [ОР 1,06 при ДИ 95% от 0,68 до 1,65; $p = 0,78$] по сравнению с пациентами с оптимальной ОПТ. У пациентов с ВОПТ смертность была выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$) [10].

В одноцентровом проспективном исследовании Gunter C. и др. с включением

пациентов с ОКС и стабильной ИБС после ЧКВ лечение антиагрегантами проводилось с тестированием функции тромбоцитов импедансным агрегометром Multiplate. При ВОРТ после нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг (АДФ-индуцированная ОРТ ≥ 50 U) пациентам назначали прасугрел, подбор дозы которого проводился под мониторингом ОРТ. При ВОРТ на фоне клопидогрела и прасугрела или противопоказаниях к прасугрелу назначали тикагрелор. Назначение антитромботической терапии (подбор антиагреганта, коррекция дозы) проводилось под контролем эффективности препарата с учетом клинической ситуации. Наблюдение велось в течение 30 дней. В результате индивидуализации ДАТ с Multiplate тестированием функции тромбоцитов развитие ранних тромботических осложнений у всех пациентов после ЧКВ было минимизировано без увеличения кровотечений [14]. Учитывая вышесказанное, оправдано проведение рандомизированных многоцентровых исследований с использованием тестирования функции тромбоцитов. Также недостаточно изучена экономическая эффективность персонализированного подхода с определением ОРТ при лечении ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Так, в исследовании Straub N. и др. проведена оценка клинической и экономической эффективности выбора антиагреганта на основе результатов агрегометрии у пациентов с ОКС после ЧКВ. Персонализированное лечение сравнивали с тремя вариантами терапии: клопидогрелом, прасугрелом и тикагрелором. Пациенты с ВОРТ на клопидогрел получали прасугрел, в то время как нормальные ответчики продолжали получать клопидогрел. За конечные точки были приняты: сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента и большое кровотечение. В результате анализа, основанной на модели, терапия с тестированием функции тромбоцитов может иметь меньше неблагоприятных исходов, чем в группе лечения клопидогрелом и может быть экономически эффективней, чем в группах лечения прасугрелом или тикагрелором пациентов с ОКС после ЧКВ [49]. В

исследовании Xiao-Fang Tang и др. была изучена прогностическая значимость генотипирования CYP2C19*2,*3 в сочетании с определением ОРТ в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у китайских пациентов после ЧКВ на фоне приема клопидогрела. В результате анализа установлено, что генотипирование CYP2C19*2,*3 и ОРТ являются независимыми предикторами риска развития неблагоприятных исходов, оба метода в совокупности усиливают вероятность прогноза [50]. Экономическая эффективность назначения антиагрегантов с использованием генотипирования была продемонстрирована у пациентов с ОКС высокого риска [30, 31].

В настоящее время разработано множество моделей для стратификации риска развития неблагоприятных исходов после реваскуляризации миокарда, которые продемонстрировали свою ценность в принятии решений: модели риска для оценки краткосрочных (внутрибольничных или 30-дневных) и средне-долгосрочных (более 1 года) исходов. Сравнительный анализ этих моделей ограничен, поскольку они оценивались в исследованиях с различными переменными, в различных популяциях, с разными способами оценки исходов, временных интервалах и методах реваскуляризации. Для оценки риска краткосрочных исходов у пациентов после ЧКВ рекомендованы шкалы: Национальной кардиоваскулярной базы данных (NCDR CathPCI) (IIb B), возраст-креатинин-фракция выброса (ACEF) (IIb C). В шкалу NCDR CathPCI включены 8 статистически значимых переменных, в том числе ангиографические данные. Модель ACEF является простой шкалой, которая включает всего три переменные. Она была разработана с использованием данных хирургических больных. Таким образом, суживаются возможности для рекомендации одной определенной модели риска [55].

Так, в проспективное когортное исследование EPICOR, проведенное с целью разработки модели риска смертности в течение года после выписки из стационара пациентов с ОКС, последовательно были включены 10 568 пациентов (4 943 с

инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и 5 625 ОКС без подъема сегмента ST). Статистически значимых различий по большинству выбранных переменных в обеих группах не было выявлено, что позволило рассматривать их в целом. Из них в 65,1% случаях проведено ЧКВ и в 2,5% - шунтирование коронарных артерий (КШ). В течение одного года после выписки умерло 407(3,9%) пациентов. Из всех включенных факторов риска (более 50) 12 явились независимыми предикторами годовой смертности (в порядке прогностической значимости): возраст, низкая фракция выброса, плохое качество жизни (по «Европейскому опроснику качества жизни EQ-5D), высокий уровень креатинина в сыворотке, внутрибольничные кардиальные осложнения, хроническая обструктивная болезнь легких, высокий уровень глюкозы, мужской пол, отсутствие ЧКВ/КШ при ОКС без подъема сегмента ST, низкий уровень гемоглобина, периферическое сосудистое заболевание, прием диуретиков после выписки [36].

В рекомендованных моделях стратификации риска после ЧКВ не учитываются лабораторные показатели, которые могут меняться в зависимости от проводимой медикаментозной терапии, а именно ДАТ, приверженности к лечению и приводить к сдвигам в оценке риска, что не учитывается в вышеуказанных шкалах. В клинической практике вследствие наличия прасургела и тикагрелора, кроме клопидогрела, появилась необходимость индивидуализированного подхода в выборе терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. Определение ВОРТ на фоне ДАТ признано одним из важнейших прогностических факторов развития тромботических осложнений после ЧКВ [1], влияние которой не учитывается в рекомендованных моделях стратификации риска после ЧКВ. Причина как тромбоза, так и кровотечений является многофакторной, в связи с этим, результаты ОРТ следует рассматривать в сочетании с другими прогностическими факторами в более сложной модели прогнозирования [19].

Заключение. Таким образом, новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасургел и тикагрелор – позволяет улучшить

прогноз после ОКС. В настоящее время в целом выявлена взаимосвязь риска сердечно-сосудистых событий от эффективности антиагрегантной терапии - лабораторно определяемой ОРТ: высокий риск смертности и тромбоза стента при ВОРТ и кровотечений при низкой ОРТ. Выбор наиболее удобного и информативного метода оценки функции тромбоцитов требует дальнейших исследований. Для оценки клинической и экономической эффективности комплексного тестирования функции тромбоцитов и генотипирования необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований. ОРТ следует рассматривать в сочетании с другими прогностическими факторами в более сложной модели прогнозирования, что позволит индивидуализировать тактику ведения больных с ОКС после ЧКВ.

Автор утверждает об отсутствии конфликта интересов.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки.

Литература:

1. Алекаян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Воробьева Н.А., Иванова Г.Е., Мешкова К.С., Покровский А.В., Стаховская Л.В., Сычев Д.А. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 6. С. 679–687.
2. Воробьева И. И. Современные методы оценки функции тромбоцитов и их клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом // Креативная кардиология. 2012. № 1. С. 50–63.
3. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Атеротромбоз. 2010. № 1. С. 2–54.
4. Панченко Е.П., Комаров А.Л. Фармакогенетика клопидогрела и ее клиническое значение // Кардиология. 2012. № 9. С. 44–52.

5. Серикова Е.В. Возможность лабораторного прогнозирования эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе фармакогенетических тестов // ВЕСТНИК ВГМУ. 2011. С. 13–20.
6. Abaci A. The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON TIMI 38 study and subgroup analyses. // Turk Kardiyol. Dern. Ars. 2015. Т. 43 Suppl 2. С. 1–6.
7. Alexopoulos D. et al. Ticagrelor Versus Prasugrel in Acute Coronary Syndrome Patients With High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Following Percutaneous Coronary Intervention // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Т. 60. № 3. С. 193–199.
8. Andell P. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. // J. Am. Heart Assoc. 2015. Т. 4. № 10. С. e002490.
9. Angiolillo D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. // Circulation. 2017. Т. 136. № 20. С. 1955–1975.
10. Aradi D. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention // Eur. Heart J. 2015. Т. 36. № 27. С. 1762–1771.
11. Bubnova M.G., Aronov D.M. Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations [Электронный ресурс]. URL: <http://medi.ru/doc/a1511704.htm> (дата обращения: 25.12.2015).
12. Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // Lancet (London, England). 2010. Т. 375. № 9711. С. 283–93.
13. Chen Z.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet (London, England). 2005. Т. 366. № 9497. С. 1607–21.
14. Christ G. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry // BMJ Open. 2014. Т. 4. № 10. С. e005781.
15. Collet J.P. et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting // N. Engl. J. Med. 2012. Т. 367. № 22. С. 2100–2109.
16. Cook N.R. et al. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction // Circulation. 2007. Т. 115. № 7. С. 928–35.
17. Cuisset T., Morange P.E., Alessi M.C. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel // Hum. Genet. 2012. Т. 131. № 5. С. 653–664.
18. Dahabreh I.J. et al. Testing of CYP2C19 Variants and Platelet Reactivity for Guiding Antiplatelet Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013. С.361
19. Farag M., Gorog D.A. Platelet Function Testing: A Role for Personalised Therapy in Coronary Disease // Curr. Pharm. Des. 2017. Т. 23. № 9. С. 1315–1327.
20. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance // Cardiovasc. Diagn. Ther. 2013. Т. 3. № 1. С. 23–37.
21. Gasparyan A.Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities // Vasc. Health Risk Manag. 2010. Т. 6. С. 109–12.
22. Giannoni A., Emdin M., Passino C. Cheyne–Stokes Respiration, Chemoreflex, and Ticagrelor-Related Dyspnea // N. Engl. J. Med. 2016. Т. 375. № 10. С. 1004–1006.
23. Golino P. Characteristics of new P2Y12 inhibitors // J. Cardiovasc. Med. 2013. Т. 14. С. S22–S30.
24. Gorog D.A., Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: Unfulfilled expectations // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Т. 61. № 21. С. 2115–2129.
25. Goto S. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study // Circ. J. 2015. Т. 79. № 11. С. 2452–60.
26. Guo Y.M. et al. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population // Genet. Mol. Res. 2016. Т. 15. № 2. С. 80–12.

27. Gurbel P.A. et al. Clopidogrel for Coronary Stenting // *Circulation*. 2003. T. 107. № 23. C. 2908–2913.
28. Hulot J.S. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood*. 2006. T. 108. № 7. C. 2244–2247.
29. Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J*. 2017. № November. C. 1–66.
30. Jiang M., You J.H. Review of pharmacoeconomic evaluation of genotype-guided antiplatelet therapy // *Expert Opin. Pharmacother*. 2015. T. 16. № 5. C. 771–779.
31. Johnson S.G. et al. Financial Analysis of CYP2C19 Genotyping in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy Following Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention // *J. Manag. Care Spec. Pharm*. 2015. T. 21. № 7. C. 552–557.
32. Mehta S.R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *Lancet (London, England)*. 2001. T. 358. № 9281. C. 527–33.
33. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice // *Ration Pharmacother Cardiol*. 2015. T. 11. № 1. C. 85–91.
34. Misumida N. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis// *Cardiovascular Revascularization Medicine [Электронный ресурс]*. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452843> (дата обращения: 15.06.2018).
35. Nardin M. et al. Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2016. T. 26. № 7. C. 567–574.
36. Pocock S. et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study // *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care*. 2015. T. 4. № 6. C. 509–
- 17.
37. Reejhsinghani R., Lotfi A.S. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. // *Vasc. Health Risk Manag*. 2015. T. 11. C. 93–106.
38. Reiner M.F. et al. Ticagrelor, but not clopidogrel, reduces arterial thrombosis via endothelial tissue factor suppression // *Cardiovasc. Research*. 2017. T. 113. № 1. C. 61–69.
39. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J*. 2016. T. 37. № 3. C. 267–315.
40. Rollini F., Franchi F., Angiolillo D.J. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease // *Nat. Rev. Cardiol*. 2016. T. 13. № 1. C. 11–27.
41. Sabatine M.S. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // *N. Engl. J. Med*. 2005. T. 352. № 12. C. 1179–1189.
42. Schafer J., Kjesbo N.K., Gleason P.P. Critical Review of Prasugrel for Formulary Decision Makers // *J. Manag. Care Pharm*. 2009. T. 15. № 4. C. 335–343.
43. Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2013. T. 94. № 3. C. 317–323.
44. Servi S. De et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial // *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care*. 2014. T. 3. № 4. C. 363–372.
45. Sharma M., Mascarenhas D.A.N. Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring // *Case Reports Cardiol*. 2017. T. 2017. C. 1–4.
46. Shevela A.I. et al. Algorithm for selection of individual therapy with clopidogrel in vascular surgical practice. // *Angiol. Sosud. Khir*. 2017. T. 22. № 4. C. 177–183.
47. Stimpfle F. et al. Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting.

// Thromb. Res. 2014. Т. 134. № 1. С. 105–10.

48. Stone G.W. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): A prospective multicentre registry study // Lancet. 2013. Т. 382. № 9892.

49. Straub N. et al. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients // Thromb. Haemost. 2014. Т. 111. № 2. С. 290–299.

50. Tang X.F. et al. CYP2C19 genotyping combined with on-clopidogrel platelet reactivity in predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. // Thromb. Res. 2016. Т. 147. С. 108–114.

51. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update // Clin. Pharmacokinet. 2015. Т. 54. № 11. С. 1125–1138.

52. The U.S. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm> (дата обращения: 01.05.2018).

53. Trenk D. et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Т. 59. № 24. С. 2159–2164.

54. Wei Y.Q. et al. Cytochrome P450 CYP2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome // PLoS One. 2015. Т. 10. № 7. С. 1–8.

55. Windecker S. et al. 2014 ESC/EACTS GUIDELINES ON MYOCARDIAL REVASCULARIZATION // Eur. Heart J. 2014. Т. 35. № 37. С. 2541–2619.

56. Wiviott S.D. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // N. Engl. J. Med. 2007. Т. 357. № 20. С. 2001–2015.

57. Xiong R. et al. A randomized controlled

trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Т. 8. № 8. С. 13310–13316.

58. Zhong W.P. et al. Genomewide Association Study Identifies Novel Genetic Loci That Modify Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Т. 101. № 6. С. 791–802.

59. Cardiovascular diseases (CVDs). [Электронный ресурс]. URL: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 01.05.2018).

60. Analytical material expanded collegy Ministry of Health care Republic of Kazakhstan [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf> (дата обращения: 19.09.2017).

References:

1. Alekyan B.G., Abugov S.A., Andreev D.A., Buryachkovskaya L.I., Vershinina M.G. Vorob'eva N.A., Ivanova G.E., Meshkova K.S., Pokrovskii A.V., Stakhovskaya L.V., Sychev D.A. Rol' testirovaniya funktsional'noi aktivnosti trombositov v profilaktike serdechno-sosudistyykh oslozhnenii u bol'nykh, poluchayushchikh antitrombotsitarnuyu terapiyu [The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology] Ration Pharmacother Cardiol. 2014. Т. 10. № 6. С. 679–687. [in Russian]

2. Vorob'eva I.I. Sovremennyye metody otsenki funktsii trombositov i ikh klinicheskoe znachenie u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Modern methods of evaluation of platelet function and their clinical significance in patients with acute coronary syndrome]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology]. 2012. № 1. pp. 50–63. [in Russian]

3. Gratsianskii N.A. Antitrombotsitarnaya terapiya pri koronarnoi bolezni serdtsa. Nekotorye problemy i dostizheniya [Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Some problems and achievements]. *Aterotromboz* [Atherothrombosis]. 2010. № 1. pp. 2–54. [in Russian]

4. Panchenko E.P., Komarov A.L. Farmakogenetika klopidogrela i ee klinicheskoe znachenie [Pharmacogenetics of clopidogrel and its clinical significance]. *Kardiologiya* [Cardiology]. [Cardiology]. 2012. № 9. pp. 44–52. [in Russian]
5. Serikova E.V. Vozmozhnost' laboratornogo prognozirovaniya effektivnosti terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii na osnove farmakogeneticheskikh testov [The possibility of laboratory prediction of the effectiveness of therapy of cardiovascular diseases on the basis of pharmacogenetic tests]. *Vestnik VGMU* [Herald of VSMU]. 2011. pp. 13–20. [in Russian]
6. Abaci A. *The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON TIMI 38 study and subgroup analyses*. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.* 2015. T. 43 Suppl 2. C. 1–6.
7. Alexopoulos D. et al. Ticagrelor Versus Prasugrel in Acute Coronary Syndrome Patients With High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Following Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. T. 60. № 3. C. 193–199.
8. Andell P. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO). *Trial. J. Am. Heart Assoc.* 2015. T. 4. № 10. C. e002490.
9. Angiolillo D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017. T. 136. № 20. C. 1955–1975.
10. Aradi D. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2015. T. 36. № 27. C. 1762–1771.
11. Bubnova M.G., Aronov D.M. *Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations*. Available at: URL: <http://medi.ru/doc/a1511704.htm> (accessed: 25.12.2015).
12. Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* (London, England). 2010. T. 375. № 9711. C. 283–93.
13. Chen Z.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2005. T. 366. № 9497. C. 1607–21.
14. Christ G. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open.* 2014. T. 4. № 10. C. e005781.
15. Collet J.-P. et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N. Engl. J. Med.* 2012. T. 367. № 22. C. 2100–2109.
16. Cook N.R. et al. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007. T. 115. № 7. C. 928–35.
17. Cuisset T., Morange P.E., Alessi M.C. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel. *Hum. Genet.* 2012. T. 131. № 5. C. 653–664.
18. Dahabreh I.J. et al. Testing of CYP2C19 Variants and Platelet Reactivity for Guiding Antiplatelet Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013. C.1-361
19. Farag M., Gorog D.A. Platelet Function Testing: A Role for Personalised Therapy in Coronary Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2017. T. 23. № 9. C. 1315–1327.
20. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2013. T. 3. № 1. C. 23–37.
21. Gasparyan A.Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. T. 6. C. 109–12.
22. Giannoni A., Emdin M., Passino C. Cheyne–Stokes Respiration, Chemoreflex, and Ticagrelor-Related Dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2016. T. 375. № 10. C. 1004–1006.
23. Golino P. Characteristics of new P2Y₁₂ inhibitors. *J. Cardiovasc. Med.* 2013. T. 14. C. S22–S30.
24. Gorog D.A., Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: Unfulfilled expectations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. T. 61. № 21. C. 2115–2129.
25. Goto S. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with

acute coronary syndrome – randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ. J.* 2015. T. 79. № 11. C. 2452–60.

26. Guo Y.M. et al. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population. *Genet. Mol. Res.* 2016. T. 15. № 2. C. 8012.

27. Gurbel P.A. et al. Clopidogrel for Coronary Stenting. *Circulation.* 2003. T. 107. № 23. C. 2908–2913.

28. Hulot J.S. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006. T. 108. № 7. C. 2244–2247.

29. Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2017. № November. C. 1–66.

30. Jiang M., You J.H. Review of pharmacoeconomic evaluation of genotype-guided antiplatelet therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. T. 16. № 5. C. 771–779.

31. Johnson S.G. et al. Financial Analysis of CYP2C19 Genotyping in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy Following Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2015. T. 21. № 7. C. 552–557.

32. Mehta S.R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* (London, England). 2001. T. 358. № 9281. C. 527–33.

33. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015. T. 11. № 1. C. 85–91.

34. Misumida N. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* Available at: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452843> (accessed: 15.06.2018).

35. Nardin M. et al. Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016. T. 26. № 7. C. 567–574.

36. Pocock S. et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur. Heart Journal. Acute Cardiovasc. care.* 2015. T. 4. № 6. C. 509–17.

37. Reejhsinghani R., Lotfi A.S. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015. T. 11. C. 93–106.

38. Reiner M.F. et al. Ticagrelor, but not clopidogrel, reduces arterial thrombosis via endothelial tissue factor suppression. *Cardiovasc. Research.* 2017. T. 113. № 1. C. 61–69.

39. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016. T. 37. № 3. C. 267–315.

40. Rollini F., Franchi F., Angiolillo D.J. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016. T. 13. № 1. C. 11–27.

41. Sabatine M.S. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005. T. 352. № 12. C. 1179–1189.

42. Schafer J., Kjesbo N.K., Gleason P.P. Critical Review of Prasugrel for Formulary Decision Makers. *J. Manag. Care Pharm.* 2009. T. 15. № 4. C. 335–343.

43. Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. T. 94. № 3. C. 317–323.

44. Servi S. De et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2014. T. 3. № 4. C. 363–372.

45. Sharma M., Mascarenhas D.A.N. Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring. *Case Reports Cardiol.* 2017. T. 2017. C. 1–4.

46. Shevela A.I. et al. Algorithm for selection of individual therapy with clopidogrel in vascular surgical practice. *Angiol. Sosud. Khir.* 2017. T.

22. № 4. C. 177–183.

47. Stimpfle F. et al. Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting. *Thromb. Res.* 2014. T. 134. № 1. C. 105–10.

48. Stone G.W. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): A prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013. T. 382. № 98-92.

49. Straub N. et al. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb. Haemost.* 2014. T. 111. № 2. C. 290–299.

50. Tang X.-F. et al. CYP2C19 genotyping combined with on-clopidogrel platelet reactivity in predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 2016. T. 147. C. 108–114.

51. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin. Pharmacokinet.* 2015. T. 54. № 11. C. 1125–1138.

52. The U.S. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Available at: URL: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm> (accessed: 01.05.2018).

53. Trenk D. et al. A Randomized Trial of

Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. T. 59. № 24. C. 2159–2164.

54. Wei Y.Q. et al. Cytochrome P450 CYP2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One.* 2015. T. 10. № 7. C. 1–8.

55. Windecker S. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur. Heart J.* 2014. T. 35. № 37. C. 2541–2619.

56. Wiviott S.D. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007. T. 357. № 20. C. 2001–2015.

57. Xiong R. et al. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. T. 8. № 8. C. 13310–13316.

58. Zhong W.P. et al. Genomewide Association Study Identifies Novel Genetic Loci That Modify Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. T. 101. № 6. C. 791–802.

59. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: URL: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed: 01.05.2018).

60. Analytical material expanded collegy Ministry of Health care Republic of Kazakhstan Available at: URL: <http://www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf> (accessed: 19.09.2017).

Контактная информация:

Мансурова Джамиля Анваровна - PhD–докторант по специальности «Медицина», врач - кардиолог высшей категории, ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г.Семей, ул. Мамай Батыра, 99А, кв. 118

E-mail: mansurova_dzhami@mail.ru

Телефон: 87773305104

Получена: 09 апреля 2018 / Принята: 17 мая 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.12-008.331.1-08+371.125.8

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ К ЛЕЧЕНИЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ляззат Б. Дюсенова¹,
Людмила М. Пивина¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,
Татьяна И. Белихина²
Евгения Остроумова³,
Талгат Ж. Мулдагалиев⁴,
Казбек Н. Апсаликов⁴

¹ Кафедра скорой медицинской помощи,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

² Региональный онкологический диспансер г. Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

³ Международное агентство по изучению рака, г. Лион, Франция;

⁴ Научно-исследовательский институт радиационной медицины и экологии,
г. Семей, Республика Казахстан;

Приверженность к терапии - это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и изменение образа жизни. Распространенность БСК среди лиц, страдающих депрессивным синдромом, выше, чем в популяции в целом. Депрессия может негативно влиять на приверженность пациентов к терапии.

Целью исследования является проведение систематического поиска научной информации по оценке влияния психологического состояния у лиц, проживающих в условиях экологического неблагополучия, на развитие артериальной гипертонии и приверженность пациентов к лечению.

Материалы и методы. Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, CochraneLibrary, ResearchGate), специализированных поисковых систем (GoogleScholar). Критерии включения: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей. Всего было найдено 753 литературных источников, из которых для анализа были отобраны 50 статей.

Результаты. Анализ литературных данных свидетельствует о высокой актуальности и социальной значимости проблемы приверженности к медикаментозной терапии у больных АГ, проживающих в условиях радиэкологического неблагополучия. Связь депрессии с формированием АГ достаточно хорошо описана в литературных источниках. Длительное состояние тревоги и депрессии ведет к снижению контроля и приверженности к медикаментозной терапии у пациентов.

Заключение: Литературные данные дают возможность судить об эффективности регулярного медицинского консультирования пациентов о правильном образе жизни, рациональном питании и умеренной физической активности, способного снизить уровень депрессии и, соответственно, повысить уровень приверженности к лечению.

Ключевые слова: *stress, adherencetoantihypertensivetreatment, depression, radiation exposure.*

Summary

THE INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL FACTORS ON ADHERENCE OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION TO TREATMENT. A LITERATURE REVIEW.

Lyazzat B. Dyusenova¹, **Lyudmila M. Pivina**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,
Tatiana I. Belikhina², **Evgenia Ostroumova**³
Talgat Zh. Muldagaliev⁴, **Kazbek N. Apsalikov**⁴,

¹ Emergency Department, Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan;

² Regional Oncology Center, Semey, Republic of Kazakhstan;

³ International Agency for Research on Cancer, Lion, France;

⁴ Scientific Research Institute for Radiation Medicine and Ecology, Semey, Republic of Kazakhstan;

Adherence to therapy is the correspondence of the patient's behavior to the recommendations of the doctor, including taking medications, diet and changing lifestyle. The prevalence of CVD among people with depressive syndrome is higher than in the population as a whole. Depression can adversely affect patient adherence to therapy.

The aim: analysis of scientific information about the influence of psychological state in the people living in unfavorable environmental conditions on the development of arterial hypertension and the adherence of patients to treatment.

Materials and methods. The search for relevant scientific publications was conducted in databases of evidence-based medicine (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), specialized search engines (Google Scholar). Inclusion criteria: studies performed in people published in English, Russian, as well as full versions of articles. A total of 753 literary sources were found, 50 of which were selected for analysis.

Results. Analysis of literature data indicates the high relevance and social significance of the problem of adherence to antihypertensive therapy in the hypertensive patients living in the territories exposed to radiation. The association of depression with the formation of hypertension is well described in the literature. A prolonged state of anxiety and depression leads to a decrease in control and adherence to antihypertensive therapy.

Conclusion: The literature data demonstrate the effectiveness of regular medical consulting to hypertensive patients about the right lifestyle, rational nutrition and moderate physical activity that can reduce the level of depression and, accordingly, increase adherence to treatment.

Key words: stress, adherence to antihypertensive treatment, depression, radiation exposure.

Түйіндеме

ПСИХОЛОГИЯЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТОНИЯСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ЕМДЕЛУГЕ БЕЙІМДІЛІГІНЕ ҰҚПАЛЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Ляззат Б. Дүйсенова¹, **Людмила М. Пивина**¹, <https://orcid.org/0000-0002-8035-4866>,
Татьяна И. Белихина², **Евгения Остроумова**³
Талғат Ж. Молдағалиев⁴, **Қазбек Н. Әпсалықов**⁴,

¹ Жедел медициналық жәрдем кафедрасы, Семей қ. Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Өңірлік онкологиялық диспансер, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ Обырды зерттеу жөніндегі халықаралық агенттік, Лион қ., Франция

⁴ Радиациялық медицина және экология ғылыми-зерттеу институты, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

Емдеуге бейімділік – бұл пациент мінез-құлқының дәрігердің ұсынымдарына сәйкестігі, соның ішінде препараттарды қабылдау, диета және өмір салтын өзгерту. ҚЖА таралушылығы тұтас популяциядағыдан қарағанда күйзеліс синдромына шалдыққан адамдардың арасында жоғарырақ. Күйзеліс пациенттердің емдеуге бейімділігіне теріс ықпал етуі мүмкін.

Зерттеу мақсаты экологиялық қолайсыздық жағдайларында тұрып жатқан адамдардың психологиялық жай-күйінің артериялық гипертонияның дамуына және пациенттердің емдеуге бейімділігіне ықпалын бағалау бойынша ғылыми ақпаратты жүйелі іздеу болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Тиісті ғылыми басылымдар дәлелді медицинаның (PubMed, CochranLibrary, ResearchGate), мамандандырылған іздеу жүйелерінің (GoogleScholar) деректер базасынан ізделді. Енгізу критерилері: адамдарға жүргізілген ағылшын және орыс тілдерінде жарияланған зерттеулер, сондай-ақ мақалалардың толық нұсқалары. Барлығы 753 әдебиет көзі табылды, оның ішінде 50 мақала талдау жүргізуге іріктеліп алынды.

Нәтижелер. Әдеби деректерге жүргізілген талдау радиоэкологиялық қолайсыздық жағдайларында тұрып жатқан АГ ауыратын науқастардың дәрі-дәрмекпен емделуге бейімділігі проблемасының жоғары өзектілігі мен әлеуметтік маңыздылығын көрсетеді. Күйзеліс пен АГ қалыптасуының өзара байланысы әдебиет көздерінде айтарлықтай жақсы сипатталған. Ұзақ уақыт үрей мен күйзеліс жағдайында болу пациенттердің дәрі-дәрмекпен емделуіне бақылау жүргізу мен оған бейімділігінің төмендеуіне әкеп соғады.

Қорытынды: Әдеби деректер күйзеліс деңгейін төмендетіп, сәйкесінше емдеуге бейімділік деңгейін жоғарлата алатын дұрыс өмір салты, тиімді тамақтану және бірқалыпты физикалық белсенділік жайлы пациенттерге тұрақты медициналық кеңес берудің тиімділігі туралы пікір айтуға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: *stress, adherence to antihypertensive treatment, depression, radiation exposure.*

Библиографическая ссылка:

Дюсенова Л.Б., Пивина Л.М., Остроумова Е., Белыхина Т.И., Мулдағалиев Т.Ж., Ансаликов К.Н. Влияние психологических факторов на приверженность пациентов с артериальной гипертонией к лечению. Обзор литературы // Наука и Здоровье. 2018. 3 (Т.20). С. 127-138.

Dyusenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Ostroumova E., Muldagaliev T.Zh., Apsalikov K.N. The influence of psychological factors on adherence of patients with arterial hypertension to treatment. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 127-138.

Дүйсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белыхина Т.И., Остроумова Е., Молдағалиев Т.Ж., Әнсәлік Қ.Н. Психологиялық факторлардың артериялық гипертониясы бар пациенттердің емделуге бейімділігіне ықпалы. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 127-138.

Введение

Приверженность к терапии - это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни. Приверженность к лечению считается неудовлетворительной в том случае, когда пациент принимает $\leq 80\%$ или $\geq 120\%$ доз медикаментов, назначенных на длительный период [34, 36]. Многочисленные исследования показывают, что эффективность лечения пациентов с артериальной гипертонией зависит не только от правильности назначений лечения (выбор препарата, дозы, режима приема и пр.), но и от соблюдения врачебных рекомендаций пациентами -

приверженности к лечению [23]. Несмотря на большое количество применяемых на сегодняшний день антигипертензивных препаратов, эффективный контроль гипертонии в Казахстане остается актуальной проблемой. Одним из условий ее решения является готовность следовать рекомендациям медицинских работников и соблюдать врачебные назначения [1].

Болезни системы кровообращения (БСК), в том числе артериальная гипертония (АГ) являются ведущими причинами смертности во всем мире, так и в Казахстане [48]. Распространенность БСК среди лиц, страдающих депрессивным синдромом, выше,

чем в популяции в целом. Существуют несколько механизмов, которые могут влиять на эту связь: психотропные побочные эффекты антигипертензивных препаратов, неправильный образ жизни, плохой доступ к медицинскому обслуживанию, курение, влияние неблагоприятных факторов окружающей среды и ассоциация с сердечно-сосудистыми факторами риска [11, 49, 50].

Депрессия является одной из основных причин инвалидности и четвертой ведущей причиной бремени болезней во всем мире. Всемирное исследование психического здоровья показало, что депрессии подвержены 14,6% населения в развитых странах и 11,1% в развивающихся странах [5]. Многочисленные исследования указывают на более высокую смертность у людей с депрессией, в основном, за счет БСК [2, 12, 22].

Для населения Восточно-Казахстанской области одним из дополнительных психотравмирующих факторов является факт длительного проживания на территориях, загрязненных радиоактивными осадками вследствие деятельности Семипалатинского ядерного полигона. Установлено, что социально-психологическая напряженность приводит у определенной части населения к радиофобии и радиотревожности [43, 44].

По мнению специалистов Европейского бюро ВОЗ, врачи до сих пор нуждаются в эффективных учебных программах по долговременному ведению больных АГ, так как существующие в настоящее время программы не включают методик психологической поддержки пациентов, а рекомендованные в литературе методики обучения не всегда четко сформулированы, что создает трудности для их практического применения [8].

Целью исследования является проведение систематического поиска научной информации по оценке влияния психологического состояния у лиц, проживающих в условиях экологического неблагополучия, на развитие артериальной гипертонии и приверженность пациентов к лечению.

Материалы и методы

Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, CochraneLibrary,

ResearchGate), специализированных поисковых систем (GoogleScholar). Были использованы следующие поисковые фильтры или критерии включения: исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, а также полные версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (систематическим обзорам и обзорам исследований различных дизайнов), при отсутствии которых принимались во внимание публикации результатов поперечных исследований.

Исследования были получены с помощью поиска по следующим ключевым словам (дата поиска: 24.06.2018): stress AND adherence to antihypertensive treatment, depression AND adherence to antihypertensive treatment, risk factors AND depression, radiation exposure AND depression, depression AND hypertension, stress AND hypertension.

Всего было найдено 753 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 50 статей.

Результаты исследования

Связь нарушений психологического состояния, артериальной гипертонии и приверженностью пациентов к лечению.

Клиническая практика свидетельствует о том, что депрессия часто сопутствует артериальной гипертонии, особенно у лиц пожилого возраста. Депрессия и тревожность являются признанными факторами, ассоциированными с плохой приверженностью к приему медикаментов, что приводит к увеличению расходов на здравоохранение. Оценка взаимного влияния депрессии и гипертонии позволяет медицинским работникам и организаторам здравоохранения лучше понять роль профилактики депрессивных состояний в первичной медико-санитарной помощи населению.

Мета-анализ крупномасштабного популяционного исследования, проведенного в Швеции на 1107524 практически здоровых лицах молодого возраста, демонстрировал, что психологические факторы, такие как депрессия, тревога, чувство злости, социальная изоляция или низкая социальная поддержка, хронический стресс и посттравматическое стрессовое расстройство

ассоциированы с ростом заболеваемости патологией сердечно-сосудистой системы приблизительно в 1,5 раза, что свидетельствует о причинной роли психологических факторов в развитии этих заболеваний, в первую очередь, артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца [13].

На примере 1559 участников Фрамингемского когортного исследования были изучены факторы риска для приверженности к терапии и взаимосвязь между приверженностью и уровнем факторов риска БСК среди пациентов с гипертонией, дислипидемией и диабетом. В целом, среди участников исследования, вынужденных постоянно принимать антигипертензивные, снижающие уровень липидов и гипогликемические средства, 12% имели низкий уровень приверженности к терапии в соответствии с тестом Мориски-Грина, при использовании шкалы CES-D риск низкой приверженности возрастал до 45%. Основными причинами подобной ситуации служили высокое диастолическое давление и наличие депрессивного состояния [18].

Еще одним исследованием, подтвердившим негативное влияние нарушения когнитивных функций мозга у пожилых людей на приверженность к терапии антигипертензивными и гиполипидемическими средствами, послужило исследование, проведенное китайскими учеными среди пожилых пациентов с артериальной гипертонией и депрессией. Его результаты демонстрировали, что вмешательства, направленные на снижение уровня депрессии, существенно повышали уровень приверженности пациентов к терапии [10].

Хорватское исследование по определению взаимосвязи между приверженностью к лечению антигипертензивными препаратами, наличием стресса, депрессии, гипертонии и инфаркта миокарда, демонстрировало негативное влияние отрицательных эмоций и стресса на контроль за приемом препаратов [25].

Несколько иные результаты были получены в исследовании, проведенном в Германии с 2013 по 2015 гг. среди 1262 лиц в среднем возрасте 59 лет, страдающих артериальной гипертонией на фоне депрессивного состояния. Депрессия не оказала значительного влияния на регулярный прием препаратов как в общей когорте

(HR = 1.01, 95% CI: 0.99 - 1.03), так и в различных подгруппах (HR ранжировал в диапазоне от 0.93 до 1.03) [20].

В ретроспективном исследовании, направленном на оценку влияния депрессии на общее состояние и расходы здравоохранения в отношении пациентов, страдающих артериальной гипертонией, было установлено, что в выборке из 7019 больных имели депрессию различной степени выраженности. Гипертония, ассоциированная с депрессией, характеризовалась ухудшением общего состояния больных (оценка физического компонента снижалась на 17,9%, оценка умственного компонента - на 9%), более высоким уровнем использования медицинских услуг (амбулаторные посещения были на 63,8%, ночные госпитализации на 100%, количество выписанных лекарств на 76,8% выше, чем у пациентов, не страдающих депрессией) и более высокими расходами на здравоохранение (в стационаре их стоимость составляла в среднем 1953,2 долларов США или на 72% выше, чем у пациентов без депрессии, расходы на отпускаемые по рецепту лекарства составляли 1995 долларов США, показывая рост на 82%) [40].

Эти данные подтверждены результатами другого исследования, посвященного изучению затрат на здравоохранение, связанных с соблюдением режима приема антигипертензивных средств у пожилых людей с депрессией и тревожностью. Общие расходы на здравоохранение были значительно выше для лиц с низкой приверженностью к терапии, страдающих депрессией / тревожностью, чем для приверженных лиц без нарушений психологического статуса ($\Delta \$ 1841$, $P < .0001$). Эти результаты дают основание судить, что лечение психических расстройств у пожилых пациентов с гипертонией приведет к снижению общих расходов на здравоохранение [14].

Механизмы влияния психологических факторов на развитие болезней системы кровообращения.

Существуют разнообразные версии для объяснения связи между психологическим напряжением и развитием сердечно-сосудистой патологии. Так, например, существует теория, что эпигенетическое программирование системы гиперактивного

ответа на стресс у плода матери, подвергающейся стрессовому воздействию, в том числе и неблагоприятному влиянию окружающей среды, может привести к вегетативной, нейроэндокринной и иммунной дисфункции с последующим развитием атеросклеротического процесса и отрицательному влиянию на мозговые структуры путем передачи негативных сигналов через интероцептивные пути за много лет до развития артериальной гипертонии или других БСК [46, 21, 45].

Более того, в соответствии с концепцией аллостаза, адаптивные изменения в сердечно-сосудистой системе в ответ на внешнесредовую стрессовую ситуацию, ведут к аллостатической перегрузке в форме кардиометаболических и структурных изменений в артериях, эндотелиальной дисфункции и развитию БСК. В свою очередь, сердечно-сосудистые события могут провоцировать психологические острофазовые реакции, что ведет к развитию депрессии, тревожности и посттравматическому стрессовому расстройству [17, 39].

Психологические факторы и стресс связаны обычно с проблемами поведенческого характера и неправильного образа жизни, такими как курение, недостаточная физическая активность, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем и проблемы со сном. Последствиями влияния психологических факторов являются низкая приверженность к лечению, отсутствие желания получать консультации по изменению образа жизни и недостаточное внимание к сердечно-сосудистой реабилитации. Связанное со стрессом поведение в отношении здоровья и биологические механизмы вносят свой вклад в развитие модифицируемых традиционных кардиометаболических факторов риска, включая гипертензию, дислипидемию и высокий уровень холестерина, чувствительность к инсулину, а также набор веса и повышение индекса массы тела. В свою очередь, традиционные кардиоваскулярные факторы риска, такие как ожирение или диабет, и вторичные осложнения (например, физическая иммобилизация и заболевания периферических артерий) в сочетании с психологическими факторами представляют

собой барьеры для изменения образа жизни (например, регулярной программы физических упражнений) [38].

Роль радиационного фактора в развитии депрессии.

Известно, что депрессия являлась одним из наиболее значимых и долговременных эффектов в отношении здоровья лиц, подвергшихся атомной бомбардировке, лучевому лечению, ядерным испытаниям и оказавшихся в зоне влияния радиационных аварий и катастроф [6, 15, 47].

Потенциальная роль ионизирующей радиации в генезе депрессивных расстройств заключается в развитии астенодинамических и астено-апатических расстройств у лиц, подвергшихся экспозиции. Так, ликвидаторы Чернобыльской аварии демонстрировали повышенный уровень распространенности депрессивных состояний (18,0% в сравнении с 13% у лиц, не имевших отношения к радиационной ситуации) и суицидальных попыток. Депрессивные расстройства при радиационном воздействии являются по сути мультифакториальными, что связано с воздействием целого комплекса психогенных и радиогенных факторов в сочетании с традиционными факторами, такими как соматические или неврологические заболевания, генетическая предрасположенность и т.д. В то же время ионизирующая радиация является сама по себе фактором развития депрессии. Это влияние может быть прямым (через центральную нервную систему) и опосредованным через соматические и неврологические расстройства (мультиорганный дисфункциональный синдром). Кроме того, недавно были открыты различные патогенные механизмы воздействия ионизирующей радиации на головной мозг [26, 41]. Была установлена четкая корреляция между психопатологическими синдромами, включая депрессию, и соматовегетативными расстройствами [16]. У ликвидаторов с выраженным депрессивным синдромом, значительно чаще развивались болезни системы кровообращения, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки [33].

Украинскими учеными была выдвинута теория о роли радиационного воздействия на генную регуляцию длины теломеров и влияния этого процесса на патогенез церебро-

васкулярного нейрокognитивного дефицита в отдаленный период после радиационной экспозиции. Выборке из 258 ликвидаторов Чернобыльской катастрофы было доказано статистически значимое укорочение теломеров в группе ликвидаторов с дозами облучения 100-250 мЗв и 250-500 мЗв (соответственно $M \pm SD$: 15.85 ± 0.27 ; $p < 0.02$; 15.89 ± 0.33 ; $p < 0.02$; контроль: 17.21 ± 0.23). Длина теломер снижалась параллельно повышению дозы облучения и избыточной экспрессии отрицательных регуляторов их длины: гена TERT и, в меньшей степени, гена TERC; противоположная тенденция была установлена для гена TERC. У лиц, подвергшихся облучению в дозе, превышающей 500 мЗв, значительная избыточная экспрессия гена TERT сочеталась со снижением экспрессии генов TERC и TERC. Отсутствие существенных изменений длины теломер у рабочих с малыми дозами облучения свидетельствует об определенной независимости между генной экспрессией и изменениями длины теломеров и возможным порогом значения этого дозового диапазона. Когнитивные функции снижались параллельно укорочению длины теломер и различиям в регуляции генов TERC, TERC и TERC [3].

Для выяснения социального и психологического состояния ликвидаторов ЧАЭС, выраженности и структуры психологического стресса в 2013-2015 гг, было проведено эпидемиологическое исследование с использованием специально разработанного опросника. В выборку вошли 235 мужчин, находившихся в среднем возрасте 31,3 лет на момент катастрофы и 58,9 лет на момент опроса. Основным стрессорным фактором для интервьюируемых была тревога за свое собственное здоровье и здоровье членов семьи, особенно детей, а также социально-экономическая и политическая ситуация в стране. Психологическое состояние обследуемых было оценено как «неудовлетворенность полнотой и качеством жизни» и характеризовалось состоянием хронического стресса [16]. Среди исследуемых лиц был высоким процент суицидальных попыток и алкоголизации [32].

Другое исследование, включившее ликвидаторов Чернобыльской атомной аварии,

получивших дозу облучения от 1 до 5 Гр и перенесших острую лучевую болезнь, установило нейрофизиологические маркеры радиационного повреждения с помощью проведения электроэнцефалографии, которые свидетельствовали о повреждении левой гемисферы, кортико-лимбической дисфункции, повреждении фронто-темпоральных структур и гиппокампа [29].

Исследование было повторено через 3-5 и 10-13 лет после аварии. Изменения на ЭЭГ свидетельствовали о пароксизмальной активности, сдвинутой в сторону левого фронто-темпорального региона (кортико-лимбическая переактивация), которая через 10-13 лет трансформировалась в низковольтажную ЭЭГ, что свидетельствовало об органическом повреждении мозга с ингибированием кортико-лимбической системы [31].

Радиационно-индуцированное посттравматическое стрессовое расстройство (ПСТР) включало в себя страх и чувство опасности за будущее, соматоформные расстройства (депрессию, тревожность и беспокойство) и нейрокognитивный дефицит (нарушение памяти и внимания, навыков обучения, изменения интеллекта). Среди участников исследования были широко распространены нарушения среднего слоя интимы сосудов, сужение общих коронарных артерий, стеноз левой внутренней каротидной артерии. Таким образом, ПСТР после радиационной аварии характеризуется сочетанием психопатологического, нейрокognитивного дефицита и цереброваскулярной патологии с повышением риска церебрального атеросклероза и инсульта. Основой развития этого синдрома является нарушение гиппокампа, и глубокими взаимосвязей между пирамидальными клетками неокортекса и мозговыми структурами [27].

Основные ментальные расстройства непсихотического уровня у ликвидаторов включали в себя пять основных синдромов: астено-невротический, астено-депрессивный, обсессивно-фобический, астено-ипохондрический и истеро-ипохондрический. Структура указанных синдромов определялась комбинацией сорока различных симптомов. Аффективные расстройства депрессивного спектра преобладали при всех ментальных синдромах, в то время как сосудистые

вегетативные реакции были характерны для психосоматических проявлений [37].

Этими же авторами было проведено обследование ста детей в возрасте от 11 до 13 лет, облученных перинатально вследствие Чернобыльской атомной аварии, в установленной дозе. У детей группы исследования было найдено значительно большее число нейропсихиатрических расстройств, признаков повреждения левой гемисферы, подтвержденных на ЭЭГ, снижение полного и вербального компонента индекса интеллекта [30].

У детей, подвергшихся пренатальному облучению, на энцефалограммах была выявлена медленная и пароксизмальная активность в левой фронто-темпоральной зоне. Особенно выраженная дезорганизация на энцефалограмме наблюдалась у детей, облученных на 8-15 неделях пренатального развития, в то время как аномалии левой гемисферы были более типичны для детей, облученных позже 16-25 недель гестации. У детей значительно снижался индекс интеллекта, наблюдались расстройства речи, навыков обучения, поведенческие и эмоциональные расстройства (апатия, усталость, эмоциональная лабильность, плаксивость). Эти изменения поведенческой и эмоциональной сфер можно объяснить тем, что срок 16-25 недель гестации является критическим периодом цереброгенеза [28, 35].

Анкетирование жителей сельских территорий, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону в Казахстане, проведенное в 2002-2006 гг. японскими учеными совместно с казахстанскими коллегами, показало, что 31% опрошенных отмечали постоянно плохое самочувствие или очень плохое состояние здоровья, расстройства сна, головную боль, снижение настроения, потливость и отеки ног, необходимость какой-либо помощи для выполнения повседневных дел. Около 40% респондентов отмечали высокое кровяное давление, болезни сердца и артралгии / боль в спине / артриты [19].

Оценка влияния медико-психологического консультирования на уровень депрессии и приверженность пациентов к лечению антигипертензивными препаратами.

Адаптационные возможности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут

отличаться у разных пациентов, они зависят не только от тяжести заболевания и ограничений, связанных с этим заболеванием, но также от социально-экономических факторов (например, грамотности в отношении методов сохранения здоровья), психологического состояния пациентов и их отношения к заболеванию. Коморбидная депрессия и/или тревога встречаются у 20% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, эти состояния могут быть либо временными, либо хроническими. Депрессия снижает приверженность к лекарственной терапии, служит препятствием для изменения поведения и принятия здорового образа жизни, а также повышает риск того, что пациенты откажутся от сердечной реабилитации, что скажется на качестве жизни пациентов, риске госпитализации и смертности. Поэтому первостепенное значение имеет идентификация пациентов с высоким риском развития депрессии в клинической практике.

Систематический обзор доказательств преимуществ и вреда вмешательств поведенческого консультирования для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, включило 57 качественных исследований, оценивающих вмешательства, направленные на пропаганду здорового питания, физической активности для лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, дислипидемию и метаболический синдром. Установлено, что интенсивное вмешательство, которое сочетало меры по введению образа жизни, не уменьшало случаев сердечно-сосудистых заболеваний или смертности на протяжении 10 лет, хотя показатели заболеваемости были в целом низкими. Результаты только одного исследования, проведенного среди шведских мужчин с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний поведенческое консультирование в сочетании с мониторингом приема лекарств снижало возраст манифестации болезней системы кровообращения на 6,6 года по сравнению с лицами, не имевшими такого консультирования (относительный риск 0,71 [95% ДИ, 0,51-0,99]). В целом, мероприятия по изменению образа жизни улучшали симптомы депрессии у пациентов, показатели качества жизни (QOL), оцененные самими

пациентами, при этом оказались неоднозначными. В то время как три теста на поддержание здорового образа жизни показали улучшение по выбранным показателям QOL, два подобных теста и два консультационных теста по физической активности не показали никакой пользы в отношении QOL в течение 6-12 месяцев. При этом комбинированное консультирование привело к существенному снижению показателей общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, артериального давления, уровня глюкозы натощак, заболеваемости диабетом и индекса массы тела. В целом, через 12-24 месяца, поведенческое консультирование, снижало общий холестерин в среднем на 4,48 мг/дл (95% ДИ 6,36 - 2,59), холестерина ЛПНП на 3,43 мг/дл (95% ДИ 5,37-1,49), систолическое артериальное давление на 2,03 мм рт. ст. (95% ДИ 2,91-1,15), диастолическое артериальное давление на 1,38 мм рт.ст. (95% ДИ 1,92-0,84). Наблюдалось статистически значимое улучшение физической активности. Результаты обзора позволяют судить о том, что поведенческие консультации по здоровому питанию и физической активности у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний привели к долговременному улучшению в отношении здоровья[24].

Несмотря на тесную связь депрессии с патологией системы кровообращения, до сих пор вопрос о скрининге в отношении депрессии остается дискуссионным. Исследование DEPSCREEN-INFO показало, что у пациентов с артериальной гипертензией, у которых берут обратную связь и дают рекомендации по лечению в дополнение к скринингу, уровень депрессии, как правило, снижается в течение шести месяцев после скрининга, при этом повышается качество жизни и снижаются расходы, связанные с лечением [4].

Исследование роли самоконтроля во взаимоотношениях между депрессией и приверженностью к лечению среди пожилых пациентов с гипертензией на примере 255 пожилых пациентов с гипертензией показало, что самоконтроль частично опосредовал связь между депрессией и приверженностью к лечению. Вмешательства, направленные

на самоконтроль и снижение депрессии, могут повысить способность пациентов активно принимать лекарства. Более того, медицинские работники должны знать о важности раннего выявления депрессии у пожилых пациентов с гипертензией [42].

Заключение.

Анализ литературных данных свидетельствует о высокой актуальности и социальной значимости проблемы приверженности к медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией, проживающих в условиях радиэкологического неблагополучия. Длительное стрессовое воздействие экологических факторов риска, недостаточное информирование о возможных дозах облучения, механизмах воздействия радиационных факторов на состояние здоровья населения, а порой и откровенная спекуляция информацией приводят к формированию радиофобии, повышенной тревожности, вызванной беспокойством за здоровье самого человека, его семьи, и депрессии.

Связь депрессии с формированием нарушений адаптационных способностей через вегетативную и нейроэндокринную дисфункции, ведущие к развитию артериальной гипертензии, достаточно хорошо описаны в литературных источниках. При мультифакториальном характере развития артериальной гипертензии долговременный стрессовый фактор и нарушения психологического статуса могут играть значительную роль в ее формировании. Длительно сохраняющееся состояние тревоги и депрессии ведет к снижению контроля и приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией, которая, в свою очередь, усугубляет психологический статус больных.

Литературные данные дают возможность судить об эффективности качественного регулярного медицинского консультирования пациентов о правильном образе жизни, рациональном питании и умеренной физической активности, способного снизить уровень депрессии и, соответственно, повысить уровень приверженности к лечению.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов:

Дюсенова Л.Б. - поиск и отбор статей для включения в обзор,

Пивина Л.М. - корреспондирующий автор,

Апсаликов К.Н., Мулдагалиев Т.Ж. - разработка концепции исследования,

Белихина Т.И., Остроумова Е. - разработка концепции исследования.

Исследование проведено 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» 2017-2019 гг.

Ни один из блоков данной статьи не находится на рассмотрении в других изданиях и не был опубликован в открытой печати.

Литература:

1. Alghurair S.A., Hughes C.A., Simpson S.H., Guirguis L.M. A systematic review of patient self-reported barriers of adherence to antihypertensive medications using the world health organization multidimensional adherence model // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012. №14(12). P. 877-886.

2. Almeida O.P., Affonso H., Hankey G.J., Flicker L. Depression, antidepressant use and mortality in later life: the Health in Men Study // *PLoS ONE*. 2010. №5. e11266.

3. Bazyka D.A., Ilyenko I.M., Loganovsky K.N., Benotmane M.A., Chumak S.A. TERF1 and TERF2 downregulate telomere length in cognitive deficit at the late period after low-dose exposure // *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2014. №19. P.170-185.

4. Brettschneider C., Kohlmann S., Gierk B., Löwe B., König H.H. Depression screening with patient-targeted feedback in cardiology: The cost-effectiveness of DEPSCREEN-INFO // *PLoS One*. 2017. №12(8). e0181021.

5. Bromet E., Andrade L.H., Hwang I., Sampson N.A., Girolamo G., Graaf R., et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive disorder // *BMC Medicine*. 2011. P. 9-90.

6. Brzozowska A., Idziak M., Burdan F., Mazurkiewicz M. Symptoms and treatment of radiation-induced reactions // *Pol Merkur Lekarski*. 2015. №38(227). P.283-287.

7. 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 cleanup workers. Risk factors for negative changes // *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2016. №21. P.106-118.

8. Campbell N.Rc., Dashdorj N., Baatarsuren U., Myanganbayar M., Dashtseren M., Unurjargal T., Zhang X.H., Veiga E.V., Beheiry H.M., Mohan S., Almustafa B., Niebylski M., Lackland D. Assessing healthcare professional knowledge, attitudes, and practices on hypertension management. Announcing a new World Hypertension League resource // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017. №19(9). P.830-832.

9. Chang C.K., Hayes R.D., Broadbent M., Fernandes A.C., Lee W., Hotopf M., et al. All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders, and depressive disorders in southeast London: a cohort study // *BMC Psychiatry*. 2010. №10. P. 77-84.

10. Chen S., Conwell Y., Xue J., Li L.W., Tang W., Bogner H.R., Dong H. Protocol of an ongoing randomized controlled trial of care management for comorbid depression and hypertension: the Chinese Older Adult Collaborations in Health (COACH) study // *BMC Geriatr*. 2018. №18(1). P.124.

11. Colton C.W., Manderscheid R.W. Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states // *Prev Chronic Dis*. 2006. №3. P.1-14.

12. Druss B.G., Bradford D., Rosenheck R.A., Radford M.J., Krumholz H.M. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders // *Arch Gen Psychiatry*. 2001. №58. P.565-572.

13. Gale C.R., Batty G.D., Osborn D.P., et al. Mental disorders across the adult life course and future coronary heart disease: evidence for general susceptibility // *Circulation*. 2014. Vol. 129. P. 186-193.

14. Gentil L., Vasiliadis H.M., Prévaille M., Berbiche D. Impact of Mental Disorders on the Association Between Adherence to Antihypertensive Agents and All-Cause Healthcare Costs // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017. Vol.19(1). P.75-81.

15. Golovenko S.V. Mental and somato-autonomic disorders from long-term exposure to low doses of radiation // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im S.S. Korsakova*. 1994. Vol.94(4). P.62-65.

16. *Golovenko S.V.* The interrelationships between mental and somatic disorders in those who cleaned up the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station // *Zh. Nevrol. Psikiatr. im S SKorsakova.* 1994. Vol. 94(2). P.93-95.
17. *Granville S., Parker G., Cvejic E., et al.* Acute coronary syndrome-associated depression: the salience of a sickness response analogy? // *Brain Behav Immun.* 2015. Vol. 49. P.18–24.
18. *Hennein R., Hwang S.J., Au R., Levy D., Muntner P., Fox C.S., Ma J.* Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study // *Intern Med J.* 2018. Vol.48(4). P.414-421.
19. *Hirabayashi K., Kawano N., Ohtaki M., Harada Y., Harada H., Muldagaliyev T., Apsalikov K., Hoshi M.* Health status of radiation exposed residents living near the Semipalatinsk Nuclear Test Site based on health assessment by interview // *Hiroshima J Med Sci.* 2008. Vol.57(1). P.27-35.
20. *Jacob L., Kostev K.* Persistence with antihypertensive drugs in patients with depression in Germany // *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018. Vol.56(4). P.162-168.
21. *Jylha M.* What is self-rated health and why does it predict mortality? Towards a unified conceptual model // *SocSci Med.* 2009. Vol. 69. P. 307–316.
22. *Kisely S., Smith M., Lawrence D., Cox M., Campbell L.A., Maaten S.* Inequitable access for mentally ill patients to some medically necessary procedures // *CMAJ.* 2007. Vol.176. P.779–784.
23. *Lemstra M., Alsabbagh M.W.* Proportion and risk indicators of nonadherence to antihypertensive therapy: a meta-analysis // *Patient Prefer Adherence.* 2014. Vol.13. №8. P.211-218.
24. *Lin J.S., O'Connor E.A., Evans C.V., Senger C.A., Rowland M.G., Groom H.C.* Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet] / Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2014. Report No.: 13-05179-EF
25. *Ljubotina A., Mićović V., Kapović M., Ljubotina M., Popović B., Materljan E.* Perception of stress, depression, hypertension and myocardial infarction as predictors of adherence to hypertension drug treatment // *CollAntropol.* 2014. Vol.38(4). P.1179-1186.
26. *Loganovsky K.N., Vasilenko Z.L.* Depression and ionizing radiation // *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2013. №18. P.200-219.
27. *Loganovsky K.N., Zdanevich N.A.* Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster // *CNS Spectr.* 2013. Vol.18(2). P.95-102.
28. *Loganovskaja T.K., Loganovsky K.N.* EEG, cognitive and psychopathological abnormalities in children irradiated in utero // *Int J Psychophysiol.* 1999. Vol.34(3). P.213-224.
29. *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 Neuropsychiatry ClinNeurosci.* 2004. Vol.16(1). P. 70-82.
30. *Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K., Nechayev S.Y., Antipchuk Y.Y., Bomko M.A.* Disrupted development of the dominant hemisphere following prenatal irradiation // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008. Vol.20(3). P.274-291.
31. *Loganovsky K.N., Yuryev K.L.* EEG patterns in persons exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl accident: part 1: conventional EEG analysis // *J Neuropsychiatry ClinNeurosci.* 2001. Vol.13(4). P.441-458.
32. *Mishiev V.D., Pavlova S.I., Vitebskaia T.V.* The clinical profile of exogenous organic depressions in subjects who were victims of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station // *Lik Sprava.* 1998. Vol.(3). P.24-27.
33. *Moroz B.B., Deshevoïlu B.* Role of emotional stress in development of somatic injuries in liquidators of the Chernobyl power plant accident irradiated with small doses // *Radiats Biol Radioecol.* 1999. Vol.39(1). P.97-105.
34. *Musini V.M., Gueyffier F., Puil L., Salzwedel D.M., Wright J.M.* Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol.16. P.818.
35. *Nyagu A.I., Loganovsky K.N., Loganovskaja T.K.* Psychophysiological aftereffects of prenatal irradiation // *Int J Psychophysiol.* 1998. Vol.30(3). P.303-311.

36. *Nwabuo C.C., Dy S.M., Weeks K., Young J.H.* Factors associated with appointment non-adherence among African-Americans with severe, poorly controlled hypertension // *PLoS One*. 2014. Vol.9(8). e103090.
37. *Panchenko O.A., Tabachnikov S.I., Kut'ko I.I.* Mental disorders in the participants in the cleanup of the aftermath of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station // *ZhNevrolPsikhiatrlm S SKorsakova*. 1996. Vol.96(5). P.34-37.
38. *Pedersen S.S., von Känel R., Tully P., Denollet J.* Psychosocial perspectives in cardiovascular disease // *Eur J PrevCardiol*. 2017. Vol.24(3_suppl). P.108-115.
39. *Pogosova N., Saner H., Pedersen S.S., et al.* Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology // *Eur J Prev Cardiol*. 2015. Vol. 22. P. 1290–1306.
40. *Shao H., Mohammed M.U., Thomas N., Babazadeh S., Yang S., Shi Q., Shi L.* Evaluating Excessive Burden of Depression on Health Status and Health Care Utilization Among Patients With Hypertension in a Nationally Representative Sample From the Medial Expenditure Panel Survey (MEPS 2012) // *J NervMent Dis*. 2017. Vol.205(5). P.397-404.
41. *Skavysh V.A.* Aspects of aetiology of neuro-psychic disorders in male liquidators of Chernobyl nuclear power accident consequences // *Med Tr Prom Ekol*. 2009. №3. P.25-31.
42. *Son Y.J., Won M.H.* Depression and medication adherence among older Korean patients with hypertension: Mediating role of self-efficacy // *Int J NursPract*. 2017. Vol.23(3). P. 31-39.
43. *Stawkowski M.E.* Radiophobia had to be reinvented. *Culture Theory and Critique* 2017 https://www.researchgate.net/publication/319018223_Radiophobia_had_to_be_reinvented
44. *Stawkowski M.E.* Life on an Atomic Collective: The Post-Soviet Retreat of the State in Post-Soviet Kazakhstan. *Etudes rurales*2018. https://www.researchgate.net/publication/324103992_Life_on_an_Atomic_Collective_The_Post-Soviet_Retreat_of_the_State_in_Post-Soviet_Kazakhstan.
45. *Stenholm S., Kivimaki M., Jylha M.* Trajectories of self-rated health in the last 15 years of life by cause of death // *Eur J Epidemiol*.Vol. 2016.№31. P. 177–185.
46. *Steptoe A., Kivimaki M.* Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge // *Annu Rev Public Health*. 2013. № 34. P. 337–354.
47. *Svintsitskiĭ A.S., Bekoeva S.N., Revenok A.A.* The characteristics of the clinical picture and of the psychotherapy of somatogenically induced neurosis-like disorders in people subjected to ionizing radiation exposure as a result of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station // *LikSprava*. 1998. №8. P.36-38.
48. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). [cited 2012. Feb 6]. Available form: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/#>
49. *Zheng D., Macera C.A., Croft J.B., Giles W.H., Davis D., Scott W.K.* Major depression and all-cause mortality among white adults in the United States // *Ann Epidemiol*. 1997. №7. P.213–218.
50. *Xu T., Yu X., Ou S., Liu X., Yuan J., Tan X., Chen Y.* Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis // *J Am Heart Assoc*. 2017. №6(7). P. 21-29.

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

Біртума зерттеулер

- Узбеков Д.Е., Шабдарбаева Д.М., Чайжунусова Н.Ж., Альмисаев К.А., Узбекова С.Е., Сапоров Р.М., Апбасова М.М., Хоши М.**
Сәулеленген егеуқұйрықтар жіңішке ішегінің морфометриялық көрсеткіштері
- Артюх С.В., Сухина Е.Н., Старенький В.П.**
Бас және мойын жергілікті таралған обырының радиохимиотерапиясына хрономодулденген әдісі
- Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Мур М.А., Кабыкенов А.А., Сабеков Е.О. Раисов Д.Т.**
Семей аймағы бойынша аталық без обырының эпидемиологиясы Шығыс Қазақстан облысы
- Кондратюк А.И., Коврыга А.И.**
Ішекаралық анастомоздардың дәрменсіздігі қаупін ескерумен перфорациямен асқынған тоқішек обырын емдеудің дифференциалды тактикасы
- Муфасалов Р.К., Сабеков Р.Д., Жусупов С.М.**
Сан - тізеасты сегментінің атеросклеротикалық зақымдалуы кезіндегі белсенді емдеу әдістері
- Сабеков Р.Д., Муфасалов Р.К., Жусупов С.М.**
Созылмалы жүрек жетіспеушілігі бар науқастардың аяқ белдеуінің критикалық ишемиясы кезіндегі хирургиялық әдістер
- Ибраева Ж.Б., Алдынгуров Д.К., Мысаев А.О., Сергазина Г.М., Кадирсизова Ш.Б.**
Медициналық жоғары оқу орындарында оқитын шетелдік студенттерің арасында алаңдаушылық пен депрессия және соматоформалық бұзылулардың таралуы

Әдебиеттерге шолу

- Эфендиева Э.И., Месова А.М., Жунусов Е.Т.**
Жамбас жарақаттарын фиксациялауға арналған құрылғылардың шұғыл көмек көрсетудің ауруханаға дейінгі және ауруханалық кезеңіндегі маңыздылығы. Әдебиеттік шолу
- Мансурова Д.А.**
Жедел коронарлы синдромы кезіндегі тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторларының ингибиторлары: әсерімен қолдану қауіпсіздігі, талдау әдісі. Әдебиеттік шолу
- Дүйсенова Л.Б., Пивина Л.М., Белихина Т.И., Остроумова Е., Молдағалиев Т.Ж., Әпсалық Қ.Н.**
Психологиялық факторлардың артериялық гипертониясы бар пациенттердің емделуге бейімділігіне ықпалы. Әдебиеттік шолу

Table Of Contents

Original articles

- 5-19 **Uzbekov D.E., Shabdarbaeva D.M., Chaizhunusova N.Zh., Apbasova S.A., Uzbekova S.E., Saporov R.M., Apbasova M.M., Hoshi M.**
Morphometric indicators of the small intestine of irradiated rats
- 20-31 **Artiukh S.V., Sukhina O.M., Starenkiy V.P.**
Chronomodulated approach to chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer
- 32-44 **Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Moore M.A., Kabikenov A.A., Sabekov E.O., Raisov D.T.**
Epidemiology of prostate cancer in Semey region of East Kazakhstan region
- 45-59 **Kondratyuk A.I., Kovryga A.I.**
Differentiated tactics of treatment of colon cancer complicated by perforation, taking into account the risk of colon and enterocolic anastomoses dehiscence
- 60-73 **Mufassalov R.K., Sabekov R.D., Zhussupov S.M.**
Optimization of treatment tactics for atherosclerotic lesions in the femoropopliteal
- 74-87 **Sabekov R.D., Mufassalov R.K., Zhussupov S.M.**
Surgical tactics in critical lower limb ischemia in patients with chronic heart failure
- 88-98 **Ibrayeva Zh.B., Aldyngurov D.K., Myssayev A.O., Sergazina G.M., Kadirisizova Sh.B.**
The prevalence of somatoform disorders, anxiety and depression among foreign students on the example of the medical university

Reviews

- 99-110 **Efendiyeva E.I., Mesova A.M., Zhunusov Ye.T.**
The role of devices for fixation of pelvic injuries in the prehospital and hospital stages of emergency care. A literature review
- 111-126 **Mansurova J.A.**
Inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in acute coronary syndrome: efficiency and safety of application, evaluation methods. A literature review
- 127-138 **Dyusenova L.B., Pivina L.M., Belikhina T.I., Ostroumova E., Muldagaliev T.Zh., Apsalikhov K.N.**
The influence of psychological factors on adherence of patients with arterial hypertension to treatment. A literature review.

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 30.06.2018 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 17,5.

Тираж 500 экз.